

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1960

THÈSE

N° 801

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

François-Xavier TURPIN

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 25 Avril 1931, à SAINT-AUBIN-LES-ELBEUF (Seine-Maritime)

Présentée et soutenue publiquement le

**SUR L'EMPLOI
DE LA 9 ALPHA-FLUORO
16 ALPHA-HYDROXY DELTA 1
DÉHYDRO-HYDROCORTISONE
EN GASTRO-ENTÉROLOGIE**

Président : Monsieur le Professeur CH. DEBRAY

PARIS
LIBRAIRIE ARNETTE
2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1960



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1960

THÈSE

N° _____

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

François-Xavier TURPIN

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 28 Avril 1931, à SAINT-AUBIN-LES-ELBEUF (Seine-Maritime)

Présentée et soutenue publiquement le

**SUR L'EMPLOI
DE LA 9 ALPHA-FLUORO
16 ALPHA-HYDROXY DELTA 1
DÉHYDRO-HYDROCORTISONE
EN GASTRO-ENTÉROLOGIE**

Président : Monsieur le Professeur CH. DEBRAY

PARIS
LIBRAIRIE ARNETTE
2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1960

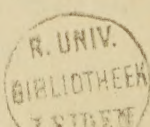
PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. AUBIN (A.), BENARD (H.), BROCO (P.), BULLIARD (H.), CADENAT (F.), CHABROL (E.), CHAMPY (C.), CHEVALLIER (P.), DEBRE (R.), DONZELOT (E.), GASTINEL (P.), GUILLAIN (G.), HALPHEN (E.), HARVIER (P.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LANTUEJOUL (P.), LAROCHE (G.), LAUBRY (C.), LEVY-SOLAL (E.), LHERMITTE (J.), LIAN (C.), LOEPER (M.), MARION (G.), MATHIEU (P.), MOCOQUOT (P.), MONDOR (H.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MULON (P.), OLIVIER (E.), RICHET (C.), STROHL (A.), TANON (L.), VELTER (E.).

Doyen Léon BINET
Membre de l'Institut.
Assesseur Jean VERNE.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie (Chaire à titre personnel)	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique (Inst. G. Roussy)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
	SICARD (A.)
	QUENU (J.)
Cliniques chirurgicales	MENEGAUX (G.)
	GOSSET (J.)
	MOULONGUET (P.)
	FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	MERLE D'AUBIGNE
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	DE GAUDART-
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	D'ALLAINES (F.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO
	(P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	ALAJOUANINE (T.)
	GENNES (L. de)
	JUSTIN-BESANÇON
	(L.)
Cliniques médicales	BARIETY (M.)
	SOULIE (P.)
	DREYFUS (G.)
	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	RADOT (L.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DEROT (M.)
	PETIT-DUTAILLIS
	(D.)
Cliniques obstétricales	LACOMME (M.)
	N...
	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de puériculture (St-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	SENEQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)	FEY (B.)
Electrophysiologie médicale (chaire à titre personnel)	DJOURNO (A.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N...
Histologie	VERNE (J.)



Hygiène des collectivités (chaire à titre personnel)	
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	
Hygiène et médecine préventive	
Médecine du Travail	
Médecine légale	
Parasitologie	
Pathologie chirurgicale	
Pathologie exotique	
Pathologie expérimentale et comparée	
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel)	
Pathologie médicale	
Pathologie et thérapeutique générales	
Pharmacologie et matière médicale	
Physiologie	
Physiologie (chaire à titre personnel)	
Physique médicale	
Radiologie médicale	
Technique chirurgicale	
Thérapeutique	

MM.

DEPARIS (M.)
 TURPIN (R.)
 JOANNON (P.)
 DESOILLE (H.)
 PIEDELIEVRE (R.)
 GALLIARD (H.)
 COUVELAIRE (R.)
 LAVIER (G.)
 LENEGRE (J.)
 MERKLEN (F.-P.)
 N...
 GARCIN (R.)
 CHEYMOL (J.)
 BINET (L.)
 BARGETON (D.)
 DOGNON (A.)
 DESGREZ (H.)
 PATEL (J.)
 BROUET (G.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

MM.

Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.), pr. s. ch. BUSSET (F.) GOUYGOU (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	NEVOT (A.), pr. s. ch. BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) TOURNIER (P.) DESGREZ (P.), pr. s. ch.
Biochimie médicale	POLONOSKI (J.), m. conf. SCHAPIRA (G.), m. conf.
Biologie médicale	BOURLIERE (F.), m. conf. HARTMANN (L.)
Carcinologie	DENOIX (P.) MATHE (G.)
Dermato-Syphiligraphie	DUPERRAT (B.)
Electro-radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
Embryologie	TUCHMANN- DUPLESSIS (H.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)
Histologie	DAUSSET (J.) COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	CORNET (A.)
Hygiène	BOYER (J.), pr. s. ch. CORRE-HURST (Mme L.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) DUPONT (V.) DEROBERT (L.), pr. s. ch.
Médecine légale	HADENGUE (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	DAVID (M.)
Neurologie	LHERMITTE (F.)

MM.

Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophthalmologie	BREGEAT (P.) SARAUX (H.)
Orthopédie	JUDET (R.) RAMADIER (J.)
Oto-Rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.), pr. s. ch. CHABAUD (A.) BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) LAURENCE (G.), agr. per. LORTAT-JACOB (J.-L.) LOYGUE (J.) MERCADIER PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie chirurgicale	SCHNEIDER (J.) CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LEPER (J.) MAURICE (J.) PLAS (F.) RICHEL (G.) AUSSANNAIRE (M.) BOUR (H.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CASTAIGNE (P.), m. conf. CATINAT (J.) CONTAMIN (F.) COURY (C.)
Pathologie exotique	
Pathologie expérimentale	
Pathologie médicale	

	MM.		MM.
Pathologie médicale ..	FREZAL (J.)	Physiologie	{ PARROT (J.), pr. s. ch.
	HOUSSET (E.)		DEJOURS (P.)
	LAROCHE (Cl.)	Physique médicale	GOUGEROT (L.), m. conf.
	LESOBRE (R.)	Pneumo-Phtisiologie ..	KREIS (B.)
	MACREZ (C.)	Psychiatrie	PICHOT (P.)
	NICK (J.)	Psychiatrie infantile ..	DUCHE (D.)
	PEQUIGNOT (H.), m. conf.	Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Pédiatrie- Puériculture	ROYER (P.)		{ CERNEA (P.)
	WOLFROMM (R.)		CHAPUT (Mme A.), m. conf. agr.
	JOSEPH (R.)	Stomatologie	GRELLET (M.)
	MANDE (R.)		{ CHASSAGNE (P.)
	MOZZICONACCI (P.)	Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Pharmacologie	POLONOVSKI (C.)	Urologie	QUENU (L.)
	ROSSIER (A.)		
	LEVY (Mlle J.), pr. s. ch.		
	BOISSIER (J.)		
	LECHAT (P.)		

**III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES
CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
A TITRE PERMANENT :**

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale ..	ABOULKER (P.)	Clinique neuro- rhumatologique	SEZE (S. de)
	AMELINE (A.)		{ GRASSET (J.)
	HUGUIER (J.)		LEPAGE (F.)
	LEGER (L.)	Clinique obstétricale ..	{ MAYER (M.)
	OLIVIER (C.)		MERGER (R.)
	PADOVANI (P.)		RAVINA (J.)
	POILLEUX (F.)	Clinique ophtalmologi- que	{ DESVIGNES (P.)
Clinique médicale	ROUX (M.)		OFFRET (G.)
	VERNE (J.-M.)	Clinique oto-rhino- laryngologique	MADURO (R.)
	HAGUENEAU (J.), pr. s. ch.	Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
	BOUDIN (G.)	Clinique psychiatrique.	BARUK (H.)
	CONTE (M.)	Clinique urologique ...	KUSS (R.)
	DOMART (A.)		
	MILLIEZ (P.)		
	PERRAULT (M.)		
	RAMBERT (P.)		
	THIEFFRY (S.)		
	TURIAF (J.)		

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie ..	MM. HAUDUROY (P.), Pr. s. ch.
Biochimie médicale	ETTORI (J.), Pr. à t. pers.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.), Pr. s. ch.
Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaires	Mme BEURLAND (H.), Mlles CHAINTREUIL (G.), HURE (A.)
Conservateur, chargé de la direction de la Bibliothèque	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs ..	{ Mlles DUMAITRE (P.) GOICHON (A.-M.)
Bibliothécaires ..	Mme CONTET (J.)
	{ Mlles LAURENT (H.) LE NOIR (G.)
	QUIEVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON FILS

A MA FEMME

A MES PARENTS

A MES BEAUX-PARENTS

A Monsieur le Professeur Charles DEBRAY
*Professeur de la Chaire de Clinique Médicale
d'Hydrologie thérapeutique et Climatologie
à l'Hôpital Bichat*

Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse
Hommages respectueux.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A NOS MAITRES PARISIENS

Monsieur le Docteur JUDET
*Professeur Agrégé à la Faculté
Chirurgien des Hôpitaux*

Monsieur le Docteur Noël PERON
*Professeur au Collège de Médecine
Médecin des Hôpitaux*

Monsieur le Docteur BOUVIER
*Professeur Agrégé à la Faculté
Médecin des Hôpitaux*

Monsieur le Docteur Claude LAROCHE
Professeur Agrégé à la Faculté

Monsieur le Docteur Guy ALBOT
*Professeur au Collège de Médecine
Médecin des Hôpitaux*

Qui nous a permis d'effectuer ce
travail dans son centre de Gastro-
Entérologie de l'Hôtel-Dieu.

A Monsieur le Docteur BERTHET

Médecin assistant de l'Hôtel-Dieu

Que nous remercions pour ses conseils éclairés.

A Monsieur le Docteur FLAMANT

Dont l'aide nous fut précieuse dans la rédaction de ce travail.

INTRODUCTION

Il y a plusieurs mois que nous utilisons la 9 alpha-fluoro 16 alpha-hydroxy-delta 1-déhydro-hydrocortisone (Triamcinolone) dans le service de notre Maître, le Docteur Guy ALBOT (Centre de gastro-entérologie de l'Hôtel-Dieu), avec le double but d'étudier l'action de ce nouveau corticostéroïde dans certaines affections digestives justiciables de la corticothérapie, et d'en éprouver la tolérance.

Ce sont les résultats de notre expérience que nous rapportons dans ce travail.

Notre choix s'est porté sur la pathologie digestive parce qu'en ce domaine, les succès imputables jusqu'alors aux corticoïdes classiques ne sont certainement pas aussi éclatants que dans d'autres branches de la pathologie, telle l'allergologie par exemple, et que parfois même, la légitimité de certaines indications y est contestée.

Ce qu'on recherche essentiellement en gastro-entérologie c'est : soit l'effet métabolique de ces corps, en particulier sur les échanges hydro-électrolytiques (d'où leur intérêt dans les cirrhoses ascitiques), soit l'action anti-inflammatoire qui a inspiré leur utilisation dans les hépatites virales, la recto-colite hémorragique et suggère peut-être aussi d'y recourir dans les processus cirrhogènes. Le champ d'application des dérivés cortisoniques est donc ici assez limité.

Mais une autre considération nous a incité à entreprendre cette étude : l'appareil digestif est en effet celui qui paie le plus lourd tribut aux complications parfois redoutables de la corticothérapie, d'autant que les malades

relevant des indications gastro-entérologiques des corticoïdes ont déjà de bonnes raisons de faire certains de ces accidents, en dehors de toute agressivité thérapeutique.

Ainsi donc, en pathologie digestive, comme le soulignent R. BRETTE et P. GRANDMOTTET [5], il faut envisager « le bilan d'un corticoïde sous le double aspect du bénéfice thérapeutique, d'une part, et du risque d'accident, d'autre part. Les progrès que l'on est en droit d'attendre d'un nouveau dérivé peuvent porter sur une augmentation de l'activité thérapeutique et une extension des indications, ou sur la réduction des risques digestifs qu'elle entraîne ». Le produit idéal devant tendre à ces deux exigences.

La question était donc, pour nous, de savoir dans quelle mesure, parmi les apports récents de la chimie de synthèse au groupe des corticoïdes, la Triamcinolone pouvait, dans un domaine apparemment décevant, susciter de nouveaux espoirs.

CHAPITRE PREMIER

RAPPEL DE LA STRUCTURE CHIMIQUE ET DES ACTIVITES ESSENTIELLES DE LA 9 ALPHA-FLUORO 16 ALPHA-HYDROXY DELTA 1 DEHYDRO-HYDROCORTISONE

A) Structure chimique essentielle

La 9 alpha-fluoro 16 alpha-hydroxy delta 1 déhydro-hydrocortisone (Triamcinolone) synthétisée par C.-A. BERNSTEIN et collaborateurs, en 1956, a bénéficié des modifications que les chimistes ont introduites au cours de trois étapes successives à retenir dans l'évolution des travaux entrepris à partir de la cortisone et de l'hydrocortisone.

1° L'introduction d'un halogène par substitution sur l'atome en position 9 alpha de l'hydrocortisone entraîne une augmentation de l'activité anti-inflammatoire (le fluor s'étant révélé l'halogène le plus actif) s'accompagnant malheureusement d'une élévation parallèle du pouvoir de rétention des électrolytes.

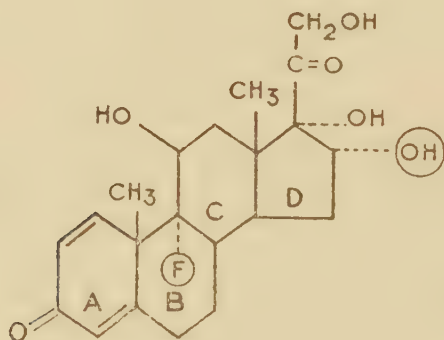
2° L'introduction d'une double liaison éthylénique entre les carbones 1 et 2 du premier noyau benzénique (A) du squelette stéroïdique de la cortisone et de l'hydrocortisone conduit à des dérivés (deltacortisone et dellahydrocortisone) respectivement deux à trois fois plus actifs que la cortisone et l'hydrocortisone ; mais, fait capital, cet accroissement de l'activité s'accompagne alors d'une certaine diminution du pouvoir rétentionnel vis-à-vis du sodium.

3° L'introduction d'un groupement hydroxylé en position 16 alpha sur le noyau D des dérivés halogénés des corticostéroïdes conduit à des corps nouveaux ne provoquant pas de rétention sodée.

Cette hydroxylation, lorsqu'elle porte sur les 9 alpha fluoro-stéroïdes, a l'avantage d'abolir la propriété de rétention du sodium sans altérer l'activité. Ainsi le dérivé fluoro-9 alpha hydroxy-16 alpha de la deltahydrocortisone apparaît-il actuellement comme l'un des gluco-corticoïdes les plus actifs (10 à 40 fois plus que l'hydrocortisone). Il ne présente aucun effet rétentionnel du sodium dont il favorise, au contraire, l'élimination urinaire, en même temps qu'il accroît la diurèse.

La Triamcinolone répond à la formule suivante :

Fluoro-9 alpha hydroxy-16 alpha delta 1-déhydro-hydrocortisone.



B) Propriétés biologiques

I. *Action sur le métabolisme glucidique* (activité gluco-corticoïde).

La Triamcinolone exerce un effet protecteur sur les réserves de glycogène hépatique du rat surrénalectomisé de 10 à 40 fois supérieur à celui de l'hydrocortisone et de

3 à 12 fois supérieur à celui de la deltahydrocortisone, fait d'autant plus notable qu'il existe un rapport étroit entre le pouvoir de stockage du glycogène hépatique et les propriétés anti-inflammatoires des corticostéroïdes.

II. *Activité anti-inflammatoire :*

L'activité anti-inflammatoire de la Triamcinolone appréciée par le test d'inhibition du granulome inflammatoire est égale à celle de la deltahydrocortisone et environ 10 fois supérieure à celle de l'hydrocortisone.

III. *Activité sur le métabolisme minéral (activité minéralo-corticoïde).*

L'étude de l'action de la Triamcinolone sur la diurèse et l'excrétion des électrolytes chez le rat surrénalectomisé révèle un effet diurétique et natriurique plus important que celui de la deltahydrocortisone et de la cortisone : on n'observe pas de rétention sodique, contrairement à ce qui apparaît chez les animaux traités par la cortisone ou par de faibles doses de deltahydrocortisone.

Chez le rat normal, la Triamcinolone entraîne également l'excrétion de sodium et accroît la diurèse.

IV. *Effets sur l'hypophyse :*

La Triamcinolone provoque une inhibition de la sécrétion hypophysaire d'hormones corticotropes. Cette action est mise en évidence par une baisse de l'excrétion urinaire des 17-hydroxy-corticostéroïdes.

V. *Activité sur le thymus :*

Le pouvoir thymolytique de la Triamcinolone est 7 fois supérieur à celui de l'hydrocortisone.

VI. *Action sur la survie et la croissance :*

Le pouvoir que présentent certains stéroïdes de prolonger la survie de l'animal surrénalectomisé est en rapport avec leur activité gluco et minéralo-corticoïde.

L'action de la Triamcinolone sur la survie et la croissance du rat surrénalectomisé est supérieure à celle de la cortisone, de l'hydrocortisone et de la deltahydrocortisone.

L'administration prolongée au rat mâle par les voies buccale et sous-cutanée freine la croissance des animaux jeunes et par la voie sous-cutanée entraîne une perte de poids des sujets adultes.

VII. *Action sur la pression sanguine :*

La Triamcinolone n'exerce aucune action hypertensive chez le rat recevant comme boisson de l'eau ou du soluté physiologique.

VIII. *Formule sanguine et taux d'hémoglobine :*

L'administration au rat, par voie sous-cutanée, d'une dose quotidienne de 0,25 mg de Triamcinolone pendant quatre jours provoque une diminution sensible du nombre des lymphocytes, comme le fait s'observe avec la cortisone (à la dose de 4 mg) et l'hydrocortisone.

Chez les mêmes animaux qui, dans l'expérience précédente, présentent une chute lymphocytaire importante, apparaît sous l'influence de la Triamcinolone une augmentation progressive du nombre des neutrophiles.

Le sang des rats traités par la Triamcinolone ne présente aucune variation significative de la teneur en hémoglobine par rapport aux témoins. De même l'examen des moelles osseuses des animaux traités ne révèle aucune perturbation.

IX. *Action sur les glandes et les organes lymphoïdes :*

Parallèlement à la diminution du nombre des lymphocytes circulants, la Triamcinolone provoque une diminution du poids des organes riches en tissu lymphoïde.

Outre l'effet thymolytique précité, on observe, après administration sous-cutanée de Triamcinolone, une diminution du poids de la rate et des ganglions lymphatiques.

Par ailleurs, de même que la cortisone et l'hydrocortisone, la Triamcinolone, administrée au rat par voie sous-cutanée, à la dose de 0,25 mg pendant sept jours entraîne une diminution du poids de la surrénale.

X. *Action sur les fonctions sexuelles :*

La Triamcinolone n'a aucune action œstrogène lutéinique ou androgène.

CHAPITRE II

REPARTITION DE NOS OBSERVATIONS

Nous avons soumis à la Triamcinolone :

- 12 cas de cirrhose éthylique,
- 2 cas de cirrhose méta-ictérique,
- 6 cas d'hépatite virale,
- 1 cas de cholostase intra-hépatique,
- 1 cas d'hémochromatose,
- 2 cas d'adéno-cancer avec cirrhose,
- 1 cas d'ascite d'étiologie d'abord imprécise et qui s'est révélée ensuite être très probablement tuberculeuse,
- 1 cas de recto-colite hémorragique.

Soit un total de 26 observations.

CHAPITRE III

PROCEDES D'EXPLORATION PARA-CLINIQUE

A) Procédés biologiques

La presque totalité de nos observations se situant dans le cadre de l'hépatologie, il nous paraît indispensable de rappeler préalablement la gamme d'explorations fonctionnelles effectuées chez nos malades.

L'instantané hépatique qui est systématiquement employé dans le service du Docteur G. ALBOT, permet une exploration fonctionnelle très satisfaisante, grâce aux épreuves nombreuses, variées et synchrones qu'il comporte, interrogeant sans omission, les fonctions fondamentales du foie.

Outre les dosages classiques (détermination pondérale des protides sanguins, lipémie, cholestérolémie, bilirubinémie, phosphatasémie, prothrombinémie) cet instantané comporte les épreuves suivantes :

1° *Les épreuves de traversée* étudient simultanément la traversée hépatique de l'eau, celle du galactose (épreuve de la galactosurie provoquée) et celle du benzoate de soude, doublé d'une conjugaison de l'acide benzoïque avec le glycocolle pour former l'acide hippurique.

Pour l'étude des urines, nous avons conservé le fractionnement en quatre échantillons (deuxième heure, quatrième heure, dixième heure et vingt-quatrième heure) recommandé en ce qui concerne l'eau (U.R.) et le galactose (G.A.L.) par Noël FIESSINGER, THIÉBAUT, DIERYCK, car

les anomalies de ces deux traversées sont plus nettes dans les deux ou quatre premières heures ; normalement l'élimination aqueuse des deux premières heures est à peu près égale aux 200 cm³ d'eau ingérée, et la quantité de galactose éliminée dans les 21 heures ne dépasse pas 1,50 g : il en est de même pour les quatre premières car la fuite du galactose se fait dans ce délai sauf s'il y a des troubles d'absorption.

L'élimination pondérale d'acide hippurique (A.H.) suit le même rythme, mais avec un léger retard, si bien que nous avons conservé la cotation de Quick qui a l'avantage de ne donner qu'un chiffre, celui des quatre premières heures : normalement l'élimination de l'acide hippurique dans ces quatre premières heures, c'est-à-dire dans les deux premiers échantillons d'urine réunis, est supérieure à 3 g.

Indépendamment du fait que ces trois épreuves interrogent des métabolismes différents, leur étude simultanée, a l'avantage de permettre un contrôle facile et immédiat des troubles d'absorption intestinale lorsqu'ils existent : les variations des réponses de l'hippuricurie provoquée se faisant en sens inverse de celles de la galactosurie, l'existence d'un taux faible, et de galactose et d'acide hippurique, décèle un trouble d'absorption et permet immédiatement de savoir que l'épreuve n'est plus le reflet exact de l'état fonctionnel du foie.

2° *Diverses épreuves de floculation* ont été associées : la réaction au thymol de Mac Lagan a été lue à l'électrophotomètre de Bonet-Maury avec rallonge pour lecture d'opacimétrie en lumière rouge : elle est exprimée en degrés Bonet-Maury qui sont approximativement le double des degrés Vernes, et huit fois supérieurs aux unités Mac-Lagan ; les chiffres normaux sont inférieurs à vingt degrés (20°).

La réaction de Kunkel au sulfate de zinc est également lue à l'électrophotomètre de Bonet-Maury et exprimée en

degrés Bonet-Maury : les chiffres normaux sont inférieurs à 50°.

La réaction de Gros est exprimée en centimètres cubes et son chiffre normal est supérieur à 1,6 cm³.

La réaction au Cadmium est exprimée avec la cotation classique.

Le red colloidal test de Ducci (R.C.T.), pour lequel nous employons comme colorant le rouge cérol R.A.L. et que nous considérons comme le reflet d'une hépatite mésenchymateuse, s'exprime par la cotation 4 ou 5 pour des réactions positives fortes et par la cotation 0 pour une réaction que nous considérons normale.

La réaction à l'acide chloranilique (R.A.C.) est exprimée en fonction du degré de précipitation et de clarification du sérum. On interprète comme réaction normale un précipité très intense avec liquide surnageant opalescent, que l'on a codifié par le chiffre 4, et comme réaction pathologique, un précipité nul avec liquide surnageant translucide codifié 0. Ce test évolue donc en sens inverse du R.C.T.

Le test de Popper, spécifique des gamma globulines, exprimé en unités Verne et dont la normale est inférieure à 30 U.V.

3° *Dosage des transaminases sériques* selon la technique au D.P.N.H. de La Due et Wrobeliski :

Transaminase glutamino oxalacétique dont la normale est inférieure à 40 unités S.G.O.T.

Transaminase glutamino pyruvique dont la normale est inférieure à 35 unités S.G.P.T.

Corps dont les chiffres sont précocement augmentés dans tous les processus de nécrose.

4° *Epreuves à la bromosulfonephtaléine (B.S.P.)* de Rosenthal dont nous calculons la pente d'élimination suivant la technique décrite par Nys et CAROLI, mais en employant une dose de B.S.P. proportionnelle au poids de l'individu.

B) Procédés histologiques

Les documents anatomiques ont été recueillis par ponction biopsie ou par drill-biopsie chaque fois que cela a été nécessaire et évidemment possible, et l'interprétation histologique en a été faite, dans le service, par le Docteur G. ALBOT.

N.B. — Il va sans dire que dans les observations de cirrhoses, nous avons procédé au dosage du sodium urinaire et de certains électrolytes ; nous y reviendrons plus en détail, tant dans le cours de nos observations, que dans leur discussion.

•

CHAPITRE IV

RESUME DE NOS OBSERVATIONS

Obs. 1. — Del... Charles, 54 ans.

Entré dans le service le 14-5-1959 pour cirrhose en décompensation.

Hospitalisé il y a un mois pour hématomèse importante. Découverte d'une hépatomégalie et développement d'une ascite avec œdème des membres inférieurs. Ethylisme certain (1 litre à 2 litres de vin rouge par jour). Traité par transfusion et vitamine B12. Fait un delirium tremens.

Antécédents : Epithélioma pharyngé en 1954, traité par chirurgie et radiothérapie.

A l'examen : état général convenable. Subictère conjonctival. Ascite et œdème des membres inférieurs.

Rapidement, aggravation de l'ictère et augmentation de volume de l'abdomen. Apparition d'hématomes spontanés et provoqués.

Epreuves biologiques : épreuves de traversée très perturbées ;

épreuves de floculation très anormales ;

hypcholestérolémie et hypoprothrombinémie (1).

Le 20-4-59, mis à 35 mg. quotidiens de dexaméthasone. Réponse diurétique nette mais augmentation de l'ascite qui oblige à ponctionner. Malgré l'importance de la diurèse, et une perte pondérale de 3 kg l'ascite et les œdèmes restent stationnaires et une série de ponctions évacuatrices de 3 litres est pratiquée. La dexaméthasone est arrêtée le 16-7-1959.

Le 26-7-1959, devant la reproduction de l'ascite, malgré les ponctions, on reprend ce corticoïde qui n'entraîne alors qu'une faible réponse diurétique. L'adjonction de chlorothia-

(1) Nous n'en donnons pas de chiffres car ils n'apporteraient rien à l'exposé. Pour les malades où cela présente un intérêt, les examens biologiques seront exposés dans un tableau récapitulatif à la fin de l'observation.

zide n'améliore pas cette dernière, le poids remonte et devant les troubles psychiques on arrête à nouveau la corticothérapie.

Le 20-8-1959, alors que les œdèmes ont repris, que la diurèse ne dépasse pas 500 cm³ mais que la conscience est normale et l'état général très mauvais, on met le malade à une dose quotidienne de 8 mg de Triamcinolone. Pas d'amélioration de la diurèse qui reste basse, et décès dans le coma hépatique le 3-9-1959.

On n'expose cette observation que pour montrer la gravité des cas hospitalisés dans le service, et la résistance de cette cirrhose aux corticoïdes en général qui n'entraînent qu'une diurèse hydrique sans action nette sur l'ascite et les œdèmes. La Triamcinolone n'a été donnée que pré-mortem et à dose très faible.

Obs. 2. — Wil... Georges, 46 ans.

Entré dans le service le 26-7-1959 pour syndrome ictéro-ascitique, dans un état grave, cachectique.

Evolution depuis 3 mois, sans arrêt du travail. Aucun antécédent notable.

A l'examen : ascite énorme avec circulation veineuse collatérale, œdèmes volumineux remontant jusqu'aux lombes, subictère et cachexie, confusion mentale avec délire, fièvre à 38°, diarrhée, tachycardie avec galop.

Epreuves biologiques : épreuves de traversée très perturbées ;

épreuves de floculation très anormales ;

hypoprotidémie avec inversion du rapport S/G et hypocholestérolémie.

Radio pulmonaire : I.T.N. ; radio de l'œsophage et de l'estomac : pas de varices œsophagiennes, pas de lésions gastro-duodénales.

Le diagnostic posé est celui de cirrhose éthylique.

Le 31-7-1959, mis à 30 mg de dexaméthasone par jour, au régime sans sel et aux perfusions I.V. d'acide glutamique. Plusieurs ponctions évacuatrices. Amélioration de l'état psychique, mais la diurèse reste basse, l'ascite et les œdèmes importants. Arrêt de la dexaméthasone avec relance par l'A.C. T.H. en perfusion.

Le 20-8-1959, mis à 32 mg quotidiens de Triamcinolone. Réponse diurétique progressive, mais l'ascite et les œdèmes ne semblent pas influencés par cette diurèse, pas plus que par

les ponctions évacuatrices répétées. L'amélioration de l'état général est manifeste de même que celle du psychisme ; mais après un mois de traitement, ascite et œdèmes sont toujours importants.

Le 24-9-1959, on adjoint alors la Mercaptomérine I.M. un jour sur deux ; deux séries de trois injections sont pratiquées et entraînent à chaque fois une réponse diurétique de 2,5 l environ. Entre ces séries, sous Triamcinolone, la diurèse se maintient à 2,5 l, le malade est apyrétique alors que sa fièvre oscillait autour de 38° jusqu'alors, les œdèmes fondent. Et à partir du 10-10-1959, alors que la Mercaptomérine n'est plus injectée, sous Triamcinolone seule, la diurèse atteint 3 l et va s'y maintenir ; les œdèmes périphériques ont disparu, il ne persiste qu'une lame d'ascite et la perte pondérale est de 7 kg.

Le 24-10-1959, le malade sort en très bon état avec un traitement d'entretien. Revu en novembre 1959, allait bien, travaillait, pas d'œdème, une lame d'ascite.

La dose totale de Triamcinolone reçue est de 1.840 mg

Amélioration biologique puisque : retour à la normale de la galactosurie, retour à la normale du taux de cholestérol, des protides et du rapport S/G.

Dates	Urines 24 h.	Galact. 24 h.	Ac. Hip. 24 h.	Thymol	Kunkel	Gros	RCT	RAC	Cadmium	Popper
7-59				47 UBM	71 UBM	1 cc	3	2+	++++	
9-59	780	5,37	1,93	40 UBM	69 UBM	1 cc	5	2+	++++	
11-59	2580	0,79	1,67	44 UBM	68 UBM	1 cc	5		+	

Dates	Chol. total	Chol. Est.	R. E/T	Lipides	Protides	Sérine	Globulines	R. S/G	Bilirubine	Phosphore Ph. Alc.	Prothrombins
7-59	1,60	0,81	0,50	5,40	64	26	38	0,68	18 mg	26 mg 1,9 UB	78 %
9-59	1,60	1,30	0,81	5,5	68	32	36	0,8	18 mg	17,5 mg 4,5 UB	88 %
10-59	2,60	1,45	0,55	5,40	70	39	31	1,2	11 mg	38 mg 3,2 UB	78 %

Obs. 3. — Coq... Georges, 62 ans.

Entré le 10-9-1959 pour syndrome œdémato-ascitique ; début de l'affection remontant à six mois environ, éthyisme certain (3 litres de vin rouge par jour depuis 15 ans).

A l'examen : subictère avec taches purpuriques, ascite volumineuse et œdèmes importants, désorientation dans le temps. Aucun antécédent notable.

Epreuves biologiques : galactosurie impossible à faire ; hypocholestérolémie, hypoprothrombinémie à 14 p. 100, hypoprotidémie.

Le diagnostic porté est celui de cirrhose éthylique.

Mis à la Triamcinolone le 14-9-1959, 25 mg quotidiens, alors que le malade présente déjà des signes de pré-coma hépatique.

Evolution d'un seul tenant vers l'aggravation et la mort le 1-10-1959.

Vérification anatomique : Foie pesant 1,500 kg, cirrhotique, rate pesant 2 kg.

Il est impossible de juger de l'effet de la Triamcinolone chez ce malade.

Obs. 4. — Lan... Jeanne, 36 ans.

Entrée le 14-11-1959 pour ictère évoluant depuis septembre 1959, apparu sans douleurs ni phase prodromique, fébrile au début, variable dans son intensité. Après une sédation passagère, l'ictère a brusquement foncé avant l'hospitalisation en même temps que survenait une poussée fébrile avec augmentation de volume de l'abdomen.

A l'examen, ictère cutanéomuqueux généralisé avec fièvre à 38°5 et oligurie à 500 cm³. Ascite libre importante, circulation veineuse collatérale, hépatomégalie, polynévrite des membres inférieurs.

Antécédents : tuberculose pulmonaire du sommet droit en 1957, traitée et considérée comme stabilisée en 1958. Ethyisme non avoué.

Epreuve biologiques : perturbation des épreuves de traversée et des tests de floculation, hypoprotidémie avec inversion du rapport S/G ; anémie importante avec hyperleucocytose. Hypoprothrombinémie à 21 p. 100.

Le diagnostic porté est celui de cirrhose avec ictère grave.

Mise à la Triamcinolone, 32 mg quotidiens et régime sans

sel le 20-11-1959. (Il est important de noter un melæna le 16-11-1959).

Réponse diurétique au 4^e jour de traitement. Diurèse aqueuse atteignant deux litres, mais sodium urinaire restant à l'état de traces indosables. Retour à la normale de la température.

Début décembre : nouvelle poussée thermique avec chute de la diurèse qui se maintenait jusqu'alors à 1.500 cm³ ; pas de foyer infectieux décelé, l'ictère reste inchangé, l'ascite augmente.

Le 7-12-1959, on associe la Mercaptomérine I.M. un jour sur deux : celle-ci entraîne une importante diurèse aqueuse 5 l, 4 l et 3 l avec diurèse sodée atteignant 248 meq (milli-équivalents) par 24 heures. Nette diminution de l'ascite mais l'ictère reste inchangé ; on doit arrêter la Mercaptomérine pour réaction locale, la diurèse chute alors progressivement, des troubles de la conscience apparaissent ainsi qu'une hyperthermie et la malade décède le 3-1-1960 en coma hépatique.

Dose totale de Triamcinolone reçue : 1.344 mg Aucune amélioration biologique. Aucune modification du parenchyme pulmonaire sous traitement.

Dates	Urines 24 h.	Galect. 24 h.	Ac. Hip. 24 h.	Thymol	Kunkel	Gros	RCT	RAC	Cadmium	Popper
16-11	480	4,32	1,22	62 UB	100 UBM	0,9	2	1		56 UV
1-12	763	2,14	0,64	54 UBM	71 UBM	0,9	5	1		58 UV
21-12	790	6,07	0,48	100 UBM	90 UBM	0,9	3	1		90 UV

Dates	Chol. total	Chol. Est.	R. E/T	Lipides	Protides	Sérine	Globulines	R S/G	Bilirubine	Phos. Ph. Alc.	Prothrombine
16-11	2	1,55	0,78	4,25	63	24	38	0,7	100 mg	38 mg 1,2 UB	21 %
1-12	2,60	1,80	0,64	4,75	66	27	39	0,7	83 mg	34 mg 1,4 UB	
21-12	4,20	2,60	0,62	9,90	68	29	39	0,7	119 mg	37 mg 5,4 UB	40 %

Obs. 5. — Lef... Lucien, 61 ans.

Entré le 26-11-1959 pour ascite et subictère avec altération de l'état général. Anorexique depuis longtemps. L'ictère est apparu il y a 15 jours sans prodrome. Aucun antécédent notable. Ethylisme certain : 2 litres de vin rouge par jour.

A l'examen : ictère cutanéomuqueux généralisé de teinte jaune paille. Oligurie avec urine porto ; ascite libre avec circulation veineuse collatérale et hépatomégalie prédominant sur le lobe gauche ; pas d'œdème périphérique.

Epreuves biologiques : épreuves de traversée perturbées, tests de floculation normaux. Inversion du rapport S/G et bilirubinémie à 53 mg.

Examens radiographiques : image thoracique normale. Varices du bas œsophage, antre allongé avec ouverture de l'angle et petite raideur.

Liquide d'ascite citrin contenant 2,5 g p. 1.000 d'albumine et de très nombreux lymphocytes.

B.S.P. P1 = 0,00954 ; P2 = 0,00309. Rétention classique : 15 mn = 78 p. 100 ; 45 mn = 51 p. 100.

Le diagnostic porté est celui de cirrhose éthylique.

Mis à la Triamcinolone le 4-12-1959, 24 mg quotidiens : petite réponse diurétique au septième jour de traitement (1.500 cm³), puis la diurèse retombe à 500 cm³ et ne se modifiera plus. La fuite sodée ne dépassera pas 24 meq.

Léger déjaunissement initial mais pas de reprise de l'appétit, ni d'amélioration de l'état général ; l'ascite nécessite plusieurs ponctions et se reforme lentement.

Début janvier 1960, nouveau fléchissement de l'état général avec asthénie extrême ; l'œdème se généralise et l'évolution se fait vers la cachexie et la mort dans le coma hépatique le 7-2-1960.

Dose totale de Triamcinolone reçue : 2.040 mg ; bonne tolérance, à noter cependant l'asthénie extrême et aucune action sur le déroulement inexorable de l'insuffisance hépatique (de plus, le médicament a été pris irrégulièrement par le malade).

Dates	Urines 24 h.	Galact. 24 h.	Ac. Hép. 24 h.	Thymol	Kunkel	Gros	RCT	RAC	Cadmium	Popper
30-11	235	2,49	0,56	8 UBM	72 UBM	1,1	0	1+	++	54 UV
29-12	218	1,95	0,51	35 UBM	73 UBM	1	3	1+	++	50 UV

Dates	Chol. total	Chol. est.	R. E/T	Lipides	Protides	Sérine	Globulines	R S/G	Bilirubine	Phosphore phos. Alc.	Prothrombine
28-11	1,70	1,15	0,67	3,75	70	26	44	0,6	53 mg	28 mg 3,8 UB	
22-12	1,40	0,75	0,54	3,50	74	27	47	0,5	55 mg	17 mg 3,4 UB	62 %
23-1	1,10	0,80	0,72	2,50	69	26	43	0,6	42 mg	18 mg 1,9 UB	31 %

Obs. 6. — Ber... Anselme, 55 ans.

Entré le 28-11-1959 pour syndrome ictéro-ascitique. Le malade a fait un ictère apyrétique et douloureux en septembre 1959, a repris son travail alors qu'il était encore jaune, et au bout d'un mois, l'abdomen augmente de volume. Ethylisme : 2 litres de vin rouge par jour.

Antécédents : ulcère duodénal en 1943 traité médicalement ; depuis, plusieurs séries de clichés de contrôle n'ont pas retrouvé d'image ulcéreuse.

A l'examen : ictère cutanéomuqueux peu intense ; ascite libre tendue sans circulation collatérale, foie et rate non perceptibles, œdème des membres inférieurs, oligurie à 500 cm³.

Epreuves biologiques : galactosurie et hippuricurie très perturbées, floculation très anormale, rapport S/G à 0,6.

Liquide d'ascite opalescent contenant 8 g p. 1.000 d'albumine.

Examen radiologique : cul de sac costo-diaphragmatique gauche comblé. Varices œsophagiennes ; hernie hiatale ; pas de lésion pariétale gastro-duodénale.

Le diagnostic porté est celui de cirrhose éthylique.

Mis à la Triamcinolone le 4-12-1959 : 24 mg quotidiens et régime ordinaire, la diurèse n'augmente guère et l'élimination sodée est d'environ 43 meq par 24 heures.

On pratique alors une injection intra-musculaire unique de Mercaptomérine qui entraîne une diurèse de 4 litres (au 10^e jour de traitement). A partir de ce moment la diurèse atteint 2 litres et s'y maintient. La mise au régime sans sel entraîne un léger accroissement de la diurèse et l'adjonction de chlorothiazide pendant 3 jours lui font dépasser 2.500 cm³.

Ensuite, sous Triamcinolone, la diurèse se maintient à 1.500 cm³.

Parallèlement, le poids passe de 73 kg avant traitement à 64 kg, puis 60 kg en même temps que les œdèmes disparaissent et que l'ascite est pratiquement asséchée.

Le foie se révèle alors de volume normal. On note une légère amélioration biologique (thymol-test et test de Kunkel améliorés, rapport S/G à 1,10) mais persistance de perturbation des épreuves de traversée, tests de Gros, R.C.T., R.A.C. restant très perturbés.

Le malade sort le 4-1-1960 en très bon état général ayant reçu une dose de Triamcinolone de 744 mg. Il doit poursuivre un traitement à dose dégressive.

Réhospitalisation le 8-2-1960 pour bilan hépatique. Dit avoir suivi son traitement et son régime. L'abdomen a augmenté de volume. Léger œdème malléolaire, asthénie, poids identique, oligurie, L'amélioration biologique partielle constatée lors de la sortie n'a pas persisté.

On reprend la Triamcinolone à la dose de 24 mg quotidiens auxquels on associe deux ponctions évacuatrices de 3 litres. Peu de réponse diurétique, même après injection de Mercaptomérine ; le poids reste inchangé malgré les ponctions. On propose une ponction biopsie du foie que le malade refuse et qui provoque sa sortie contre avis médical le 21-2-60.

Dates	Urines 24 h.	Galact. 24 h.	Ac. Hip. 24 h.	Thymol	Kunkel	Gros	RCT	RAC	Cadulium	Popper
2-12	1410	8,46	0,85	100 UBM	86 UBM		5	1+	++	50 UV
30-12	1410	7	1,68	61 UBM	67 UBM	1	5	1+	+	56 UV
10-2	550	4,93	0,41	100 UBM	100 UBM	0,7	5	1+		36 UV

Dates	Chol. total	Chol. Est.	R. E/T	Lipides	Protéides	Sérine	Globulines	R. S/G	Bilirubine	Phosphore Phos. Alc.	Prothrombine
2-12	2,10	1,45	0,69	4,50	71	29	42	0,6	28 mg	34 mg 2,2 UB	68 %
30-12	1,95	1,45	0,75	5,50	61	32	29	1,10	42 mg		
10-2	2	1,45	0,71	6	60	24	36	0,65	60 mg	26 mg 3,3 UB	56 %

Obs. 7. — Cha... Marcel, 60 ans.

Entré le 18-12-1959 pour ascite. Augmentation progressive de volume de l'abdomen depuis six mois ; découverte d'une albuminurie en novembre 1959. Ethylisme certain (2 litres de vin rouge par jour depuis 15 ans). Aucun antécédent notable.

A l'examen : ascite volumineuse avec circulation veineuse collatérale, œdème des membres inférieurs, hépatomégalie. Pas de subictère.

Epreuves biologiques : Galactosurie à 1,58 g par 24 heures. Hippuricurie à 1,23 g par 24 heures ; test de Gros à 1,2 cm³ ; R.C.T. à 5 + et R.A.C. à 1 ; inversion du rapport S/G.

Examens radiographiques : varices œsophagiennes ; pas de lésion gastro-duodénale.

Le diagnostic porté est celui de cirrhose éthylique.

Mis à la Triamcinolone le 18-12-1959, 32 mg quotidiens. Réponse diurétique faible au bout de neuf jours de traitement, sans diurèse sodée. Deux ponctions évacuatrices de l'ascite sont nécessaires (3 litres chaque jour). L'adjonction de chlorothiazide pendant 3 jours provoque une réponse diurétique de l'ordre de 1.500 cm³, puis sous Triamcinolone seule, la diurèse monte à 2.000 cm³.

Le 4-1-60 : épisode diarrhéique, brusque augmentation de l'ascite avec chute de la diurèse et signes de précoma hépatique. La famille reprend le malade.

Dose totale de Triamcinolone reçue : 544 mg. Bonne tolérance.

Obs. 8. — Sch... Simone, 40 ans.

Entrée le 3-1-60 pour poussée ascitique d'une cirrhose connue. Le diagnostic a été porté en 1955 au stade pré-ascitique.

Hospitalisation en juin 1959 pour ascite et œdème. Reçoit 30 mg quotidiens de métacortandracine, et une dose totale de 840 mg ; fonte des œdèmes et de l'ascite avec diurèse hydrique de l'ordre de 1.500 cm³ et élimination sodée de 43 meq (43 milliéquivalents) par 24 heures environ.

Réhospitalisée en juillet 1959 pour réapparition de l'ascite sans œdème. Ne reçoit pas de corticoïdes.

Réhospitalisée en septembre 1959 pour ascite avec hépa-

tomégalie. Foie lisse à la laparoscopie et cirrhose certaine confirmée par ponction biopsie. Pas de corticoïde, assèchement de l'ascite.

A l'entrée dans le service : torpeur très prononcée, subictère, ascite importante avec discrète circulation veineuse collatérale péri-ombilicale ; oligurie importante ; polynévrite avec amyotrophie.

Épreuves biologiques : perturbation des épreuves de traversée. Floculation très normale. Hypcholestérolémie, inversion du rapport S/G, bilirubinémie à 57 mg, hypoprothrombinémie. B.S.P. : P1 = 0,001196 ; P2 = 0,00477 ; rétention classique : 15 mn = 66 p. 100 ; 45 mn = 43 p. 100.

Radios digestives : varices œsophagiennes. Pas de lésion gastro-duodénale.

Liquide d'ascite contenant 10 g p. 1.000 d'albumine.

Mise à la Triamcinolone le 4-1-1960 : 24 mg quotidiens et régime sans sel.

Pas de réponse diurétique dans les premiers jours ; plusieurs ponctions d'ascite sont nécessaires et l'état général reste précaire. Puis à partir du 25-1-60 (soit au 20^e jour du traitement) la diurèse augmente progressivement en même temps que l'état général s'améliore nettement, que l'appétit reprend. Parallèlement, le subictère s'atténue, l'ascite diminue de volume, pendant que la diurèse sodée atteint 78 meq par 24 heures.

Le 10-2-60 la malade a perdu 3 kg, l'abdomen est plat, le foie petit, ptosé et clouté, la diurèse normale, l'appétit excellent. Peu d'amélioration des épreuves biologiques sauf du chiffre de la bilirubinémie qui est revenu à 13 mg p. 1.000. La malade sort le 25-2-60 en bon état avec un traitement par la Triamcinolone à poursuivre à doses dégressives.

Nouvelle hospitalisation le 17-3-60 pour épisode diarrhéique. Pas d'œdème, une lame d'ascite. On reprend la Triamcinolone à la dose de 20 mg par jour : nette augmentation de la diurèse. Cependant, la constatation d'une galactosurie à 23 g par 24 heures et d'une glycosurie sans hyperglycémie font interrompre le traitement et remplacer la Triamcinolone par un diurétique sulfamidé. La malade sort le 7-4-60 en bon état général, sans ascite.

Dose totale de Triamcinolone reçue : 1.496 mg.

Cette malade a répondu deux fois au traitement corticoïde. A signaler une glycosurie sous traitement qui cède avec l'interruption de celui-ci.

Dates	Urines 24 h.	Galact. 24 h.	Ac. Hip. 24 h.	Glycémie 24 h.	Thymol	Kunkel	Gros	R.C.T.	RAC	Cadmium	Popper
6-1	173	2,31	0,39	0,95	59 UBM 9,8 UBL	106 UBM 16 UML	1,1	5	1		105 UV
8-2	1815	2,97	1,32	0,85	53 UBM 9 UML	84 UBM 14 UML	0,8	2	4		74 UV
22-3	1600	23,06	1,14	0,90	50 UBM 8,5 UML	78 UBM 13 UML	1	5	0		53 UV

Dates	Chol. total	Chol. Est.	R E/T	Lipides	Protides	Sérine	Globulines	R. S/G	Bilirubine	Phosphore Phosp. Alcal.	Prothrombine
6-1	1,40	0,75	0,54	4	74	24	40	0,6	57 mg		46 %
8-2	1,90	1,20	0,63	7,5	68	29	39	0,75	13 mg	20 mg 2,8 UB	88 %
22-3	1,90	1,25	0,65	5,4	73	43	30	1,4	18 mg	18 mg 2,4 UB	68 %

Obs. 9. — Vi... Marcel, 53 ans.

Entré le 16-1-60 pour syndrome ictéro-œdémato-ascitique.

Antécédents : plusieurs hospitalisations pour épistaxis et hématomèse.

Hépatomégalie sans œdème ni ascite. Une ponction biopsie montre : sclérose périvasculaire modérée, mais inflammation très nette.

Hospitalisé en 1959 pour syndrome œdémato-ascitique et traité par hexadécadrol. Réponse diurétique faible nécessitant l'adjonction de chlorothiazide : perte de poids de 5 kg, fonte de l'ascite et le malade sort en décembre 1959, alors que la poussée semble stabilisée mais que le pronostic reste réservé.

Hospitalisation dans le service 16 jours après cette sortie.

A l'examen : ictère généralisé foncé, ascite importante avec œdème périphérique, obnubilation marquée.

Le traitement institué est mixte. Triamcinolone 24 mg quotidiens et Arginine en perfusion intra-veineuse.

La somnolence fait place au coma, apparition d'escarres et évolution fatale le 30-1-60, sans reprise de la diurèse dont on n'a pu dresser la courbe.

Dose totale de Triamcinolone reçue : 216 mg.

Nouvel exemple de cirrhose grave résistant à deux corticoïdes différents.

Obs. 10. — Tab... Gaston, 55 ans.

Entré le 24-1-60 en coma fébrile ayant débuté 3 jours auparavant par un épisode pseudo-grippal.

A l'entrée : hépatomégalie avec lame d'ascite ; éthylisme connu. Mise en route d'un traitement d'urgence par perfusion d'hémisuccinate d'hydrocortisone et pénicilline qui entraîne une amélioration spectaculaire en deux jours.

Aucun antécédent notable.

A l'examen : subictère, lame d'ascite, pas d'œdème périphérique, hépatomégalie (débord d'un travers de main) poids : 80,800 kg.

Epreuves biologiques : épreuves de traversée perturbées ; épreuves de floculation anormales surtout les tests : de Gros, R.C.T. et R.A.C. ; hypoprotidémie avec inversion du rapport S/G ; bilirubinémie à 40 mg.

Le diagnostic porté est celui de cirrhose éthylique hypertrophique en voie de décompensation.

Mis à la Triamcinolone : 24 mg quotidiens et laissé au régime ordinaire, le 22-1-60. En 3 jours, la diurèse dépasse 1.500 cm³. Mais l'apport liquidien est de 2 litres environ. Sa réduction à 1 litre entraîne une diminution parallèle de la diurèse. Sous traitement, des œdèmes périphériques apparaissent, ainsi qu'une ascite et la courbe de poids accuse un gain pondéral de 10 kg en une semaine.

On continue la Triamcinolone en associant régime sans sel et chlorothiazide en cures discontinues de 3 jours. Chaque cure entraîne une réponse diurétique nette, mais la fuite sodée ne dépasse pas 39 meq par 24 heures : le bilan sodé est donc nul. Cependant le malade perd 9 kg, mais les œdèmes persistent, et ce, malgré une diurèse hydrique supérieure à 2.000 cm³ : le poids est alors de 79 kg.

On décide de remplacer la Triamcinolone par la métacortandracine à la dose de 30 mg par jour. La diurèse se maintient aux environs de 1.500 cm³ (soit un peu plus basse que sous Triamcinolone) et la diurèse sodée reste à l'état de

traces ; le poids plafonne à 79 kg, les œdèmes persistent, inchangés. D'autre part le malade présente un état subfébrile avec diarrhée. On associe à la métacortandracine un traitement antibiotique (Néomycine) et on met le malade au fluoro-benzothiazide. Une seule cure de ce diurétique sulfamidé entraîne une forte réponse diurétique (6 litres, 5 litres et 3 litres), avec une fuite sodée de l'ordre de 556,5 meq par 24 heures. Les œdèmes fondent, le poids baisse de 10 kg, l'amélioration persiste sous métacortandracine seule, alors que la diurèse se stabilise à 2 litres, mais que la diurèse sodée reste très faible.

La malade sort le 28-4-60 en excellent état général avec une lame d'ascite, sans œdème.

Ce malade a reçu 864 mg de Triamcinolone, puis 1.100 mg de métacortandracine. Sous corticoïde on a obtenu une réponse diurétique aqueuse sans fuite sodée (l'élimination sodée a cependant été plus importante sous Triamcinolone). La mobilisation de l'œdème n'a été obtenue que par un diurétique sulfamidé.

A noter : l'apparition d'œdèmes sous Triamcinolone et régime normal.

Le malade rentre à nouveau dans le service le 5-5-60 en état de précoma sans que les œdèmes ni l'ascite ne se soient renouvelés.

Dates	Urines 24 h.	Galact. 24 h.	Ac. Hip. 24 h.	Thymol	Kunkel	Gros	R.C.T.	RAC	Cudatum	Papper
18-2	1715	9,88	1,15	40 UBM	70 UBM	0,9	5	0	++	38 UV
2-3	2055	9,87	2,21	39 UBM	66 UBM	0,9	5	1	++	25 UV
4-4	2025	15,28	1,72	47 UBM	58 UBM	0,7	5	0	++	36 UV

Dates	Chol. total	Chol. Est.	R. E/T	Lipides	Protides	Sérine	Globulines	R S/G	Bilirubine	Phosphore Phos. A.C.	Prothrombine
17-2	1,80	1,20	0,66	6	66	28	38	0,7	40 mg	28 mg 3,3 UB	100 %
2-3	1,60	0,90	0,56	4,7	62	30	32	0,9	56 mg	23 mg 3,6 UB	10 %
4-4	1,75	1,10	0,60	4	70	35	43	0,8	54 mg	21,5 mg 4,9 UB	78 %

Obs. 11. Gou... Henriette, 57 ans.

Entrée le 27-1-60 pour syndrome ictéro-ascitique et obnubilation.

Antécédents : ascite découverte il y a trois ans : diagnostic étiologique, traitement et évolution inconnus. Depuis 3 mois apparition d'un ictère.

Ethylisme certain (1 litre de vin rouge et 1 litre de bière par jour).

A l'examen : ictère cutanéomuqueux généralisé ; ascite de moyenne abondance, pas d'œdème ; hépatomégalie (foie clouté à bord inférieur dur et tranchant), oligurie à 500 cm³.

Epreuves biologiques :

- épreuves de traversée : troubles d'absorption,
- floculation très perturbée,
- Inversion du rapport S/G,

B.S.P. P1 = 0,03001, P2 = 0,00548. Rétention classique
15 mn = 34,8 p. 100 ; 45 mn = 23,6 p. 100.

Liquide d'ascite contenant 22 g p. 1.000 d'albumine. Culot sanglant.

Le diagnostic porté est celui de cirrhose alcoolique.

Mise à la Triamcinolone le 29-1-60 : 32 mg quotidiens. Réponse diurétique au 7^e jour de traitement, sans diurèse sodée elle ne dépassera pas 15 meq. Augmentation brusque de la diurèse au 18^e jour de traitement où elle atteint 3 litres. A ce moment, découverte d'une glycosurie avec hyperglycémie à 3,40 g p. 1.000.

On continue la Triamcinolone à la même dose, mais avec adjonction de 20 unités internationales d'insuline ordinaire, qui ramène la glycosurie à l'état de traces ; en même temps, la diurèse baisse. L'insuffisance hépatique s'aggrave et la malade meurt le 3-3-60 en coma hépatique.

Vérification anatomique : ascite abondante, foie hypertrophié, typiquement cirrhotique, pesant 2 kg. Grosse rate, 600 g. Varices œsophagiennes.

Dose totale de Triamcinolone : 992 mg.

Dates	Urines 24 h.	Galact. 24 h.	Ac. Hip. 24 h.	Glycémie	Thymol	Kunkel	Gros	R.C.T.	R.A.C.	Popper
2-2	720	1,10	0,92	0,75	70 UBM 11,5 UML	100 UBM 17 UML	0,9	5	0	65 UV
20-2	2510		0,27	3,40	40 UBM	71 UBM	1	5	0	52 UV
22-2				2,10						
28-2				0,90						
29-2				2,05						
1-3				1,70						

Dates	Chol. Total	Chol. Est.	R. E/T	Lipides	Protides	Sérine	Globulines	R. S/G	Bilirubine	Prothrombine
1-60	1,70	1,15	0,68	4,50	80	34	46	0,7	123 mg	83 %
2-60	3,10	1,75	0,56	12	68	29	39	0,75	115 mg	42 %

OBS. 12. Bin... Alfred, 49 ans.

Entré le 7-3-60 pour hématémèse abondante, c'est le premier accident hémorragique, pas de passé digestif.

A l'examen : hépatomégalie sans ascite ni œdème, météorisme abdominal.

Epreuves biologiques : Galactosurie importante ; épreuves de floculation normales ; hypoprotidémie avec conservation du rapport S/G.

Examen radiographique : image thoracique normale. Pas de varices œsophagiennes. Pas de lésions pariétales gastro-duodénales, gastrite.

Le diagnostic porté est celui de cirrhose éthylique en voie de décompensation.

De fait, apparaissent brutalement ascite et œdème.

Le 23-3-60, mis à la Triamcinolone : 24 mg par jour. La diurèse qui était à 1.000 cm³ avant traitement monte immédiatement à 2 puis 3 litres. On associe systématiquement au 7^e jour de traitement, le fluoro-benzothiazide, et la diurèse atteint 5 litres avec une fuite sodée de 543 meq par 24 heures.

Pendant ce court laps de temps le malade perd 11 kg. On abaisse alors la dose de Triamcinolone à 16 mg et la diurèse se maintient entre 1.500 et 2.000 cm³. Une nouvelle cure de fluoro-benzothiazide entraîne une nouvelle réponse diurétique sans modification du poids, les œdèmes étant asséchés.

Depuis le 14-4-60, le malade ne reçoit que 16 mg quotidiens de Triamcinolone : la diurèse est en permanence au-dessus de 2 litres, atteignant parfois 3 litres. On note une prise de poids de 2 kg, sans réapparition de l'œdème et un certain degré de faciès lunaire.

Le malade sort le 7-5-60 en bon état général, avec un traitement de six semaines par la Triamcinolone, à doses dégressives.

Dose totale reçue en Triamcinolone : 728 mg.

Dates	Urines 24 h.	Galact. 24 h.	Ac. Hip. 24 h.	Thymol	Kunkel	Gros	R.C.T.	RAC	Pepper
10-3	760	10,87	1,47	5 UBM 1 UML	26 UBM 4,5 UML	1,4	0	4	14 UV
22-3	2045	5,98	0,70	15 UBM 2,5 UML	35 UBM 6 UML	1	0	4	18 UV

Dates	Chol. Total	Chol. Est.	R. E/T	Lipides	Protides	Sérine	Globulines	R. S/G	Bilirubine	Phosphore Ph. Alc.
10-3	1	0,70	0,70	3	58	37	21	1,7	39 mg	36,5 mg 1,3 UB
22-3	1,20	0,80	0,66	3,2	52	33	19	1,8	22 mg	26 mg 1,8 UB

OBS. 13. — Pru... Henriette, 60 ans.

Entrée le 17-7-1959 pour syndrome œdémato-ascitique.

Histoire de la maladie : en 1956, ictère cutanéomuqueux généralisé, apyrétique avec hématurie et méléna, d'appa-

rition brutale, évoluant en un mois sans crise urinaire. Pas de lésion gastro-duodénale ; diverticulose de D4. Grosse vésicule. Le diagnostic porté est celui d'ictère chez une lithiasique.

En 1957 : syndrome douloureux de l'épigastre et de l'hypochondre droit, apyrétique avec vomissements précédés de diarrhée. Vésicule distendue avec gros calcul du fond. Voie biliaire principale distendue. En novembre 1957, syndrome de cholécystite aiguë.

En 1958 : cholécystite aiguë. Intervention avec le diagnostic de pyocholécystite. Cholécystectomie.

En 1959 : découverte d'une ascite. Intervention chirurgicale dont on comprend mal l'intérêt. Elle montre un petit foie clouté, cirrhotique. A la ponction biopsie : processus d'hépatite subaiguë sans spécificité, avec amorce de dégénérescence du parenchyme et sclérose péri-lobulaire. Traitement par la métacortandracine dont la malade reçoit 30 mg par jour et 660 mg en tout. Sort en mai 1959, asséchée.

Le diagnostic évoqué est celui de cirrhose méta-ictérique, devant les antécédents et l'absence d'éthylisme.

A l'examen : ascite importante se reproduisant rapidement après ponction, œdème volumineux des membres inférieurs. Oligurie à 500 cm³. Poids 79 kg.

Epreuves biologiques : galactosurie augmentée, tests de floculation très perturbés ; inversion du rapport S/G.

Radio pulmonaire : nodules apicaux gauches ; nodules axillaires et sous-claviculaires droits, présentant les caractères de séquelles.

Radios digestives : diverticulose de D4 ; pas de lésion gastro-duodénale.

Pendant un mois de traitement par le régime sans sel et les extraits hépatiques, aucune modification de la diurèse, du poids, ni des œdèmes. Episodes diarrhéiques fréquents.

Le 11-8-59 mise à la Triamcinolone : 24 mg par jour ; réponse diurétique immédiate avec perte de poids et diminution de l'ascite alors que les œdèmes périphériques persistent.

L'adjonction de chlorure de potassium fait monter la diurèse à 3 l et elle va se maintenir à ce taux à partir du 1-9-1959 (soit à partir du 20^e jour de traitement) ; parallèlement la courbe de poids montre une baisse progressive qui se solde au bout d'un mois de traitement par une perte de 11 kg.

La malade sort le 15-10-1959, ayant perdu 20 kg, sans œdème, avec une lame d'ascite. Elle doit continuer un trai-

tement par la Triamcinolone à la dose de 16 mg par jour.

Dose totale de Triamcinolone reçue pendant cette hospitalisation : 1.424 mg. Bonne tolérance. Pas d'amélioration biologique, sauf une baisse du taux de la bilirubinémie de 47 mg à 15 mg.

Le 15-10-1960, la malade entre à nouveau dans le service pour une infection intercurrente. Elle présente une ascite peu tendue et a repris 9 kg. Une nouvelle ponction biopsie du foie est pratiquée qui montre une sclérose très importante à anneaux petits. On reprend la Triamcinolone à la dose de 32 mg par jour : réponse diurétique progressive atteignant 2.000 cm³ avec élimination sodée de l'ordre de 200 mg par 24 heures ; deux ponctions d'ascite sont nécessaires et une cure de chlorothiazide qui augmente peu la diurèse. Perte de poids de 10 kg.

Au bout d'un mois de traitement, découverte d'une glycosurie avec acétonurie et hyperglycémie à 2,35 g p. 1.000. L'arrêt de la Triamcinolone entraîne une chute de la diurèse qui retombe à 500 cm³. L'insuline réduit rapidement la glycosurie. Devant la réapparition d'œdèmes et une reprise de poids de 8 kg, on reprend la Triamcinolone. La diurèse ne reprend que difficilement ; la constatation d'une glycosurie intermittente fait abandonner définitivement la Triamcinolone et mettre la malade au fluoro-benzothiazide : réponse diurétique sans fuite sodée nette, perte de poids de 6 kg.

La malade sort le 20-4-60 en bon état général, sans glycosurie avec un léger œdème des membres inférieurs.

La malade a reçu lors de cette seconde hospitalisation 1.780 mg de Triamcinolone.

Aucun accident majeur, cette malade ayant des antécédents tuberculeux, une anomalie digestive, et une hypertension ancienne stabilisée à 17/9 et qui ne s'est pas modifiée sous traitement. A noter la dose importante de Triamcinolone reçue et l'existence d'un diabète stéroïde qui ne survit pas à l'arrêt de la corticothérapie.

Dose totale reçue : 3.204 mg.

Dates	Urines 24 h.	Galact. 24 h.	Ac. Hip. 24 h.	Thymol	Kunkel	Grès	R.C.T.	R.A.C.	Cadmium	Popper
7-59	620	3,41	0,57	100 UBM		0,7	5	0	+	
9-59	1350	9,57	1,21	100 UBM	100 UBM	0,9	5	1	++	
1-60	555	1,89	0,73	100 UBM	100 UBM	1,2	5	1	++	88 UV
2-60	1960		0,44	93 UBM	100 UBM	0,8	5	1	++	38 UV

Dates	Chol. total	Chol. Est.	R. E/T	Lipides	Protides	Sérine	Globulines	R. S/G	Bilirubine	Glycémie
4-56	2,40	1,70	0,70	8,20	86	35	51	0,69	47 mg	
3-57	2,25	1,55	0,68	5,65	76	33	43	0,75	22 mg	
3-59	1,70	1,05	0,61	6,40	76	46	30	1,5	13 mg	
4-59	1,35	1	0,71		76	34	42	0,8	17 mg	
7-59	1,65	0,90	0,54	5,25	76	36	40	0,9	20 mg	1,098 %
9-59	1,60	1,15	0,78		76	32	44	0,65	15 mg	
1-60	1,50	0,85	0,57	3,50	80	30	50	0,60	24 mg	1,20 %
2-60	2	1,10	0,55	6	64	27	37	0,70		2,35 %

B.S.P. : P1 = 0,0172, Rétention : 15 mn = 57 p. 100,
P2 = 0,00636. 45 mn = 29 p. 100.

Obs. 14. — Bri... Maurice, 66 ans.

Entré le 10-2-60 pour ictère.

En décembre 1959 : apparition d'un ictère apyrétique indolore, sans prodrome, au cours de convalescence après gastrectomie ; évolution vers le déjàunissement en un mois, sans crise urinaire.

En février 1960 : rechute de cet ictère.

Antécédents : ulcus de la petite courbure traité médicalement en 1958. Gastrectomie type Finsterer en octobre 1959.

A l'examen : ictère surtout conjonctival, pâle sur les téguments. Ni ascite, ni œdème, ni hépatomégalie, ni splénomégalie. Urines foncées : 1.500 cm³ par jour.

Epreuves biologiques : galactosurie un peu augmentée ; thymol test, Gros et R.C.T. anormaux ; hypoprotidémie avec conservation du rapport S/G ; transaminase normale.

B.S.P. : P1 = 0,02582 ; P2 = 0,00914. Rétention classique : 15 mn = 30 p. 100 ; 45 mn = 10 p. 100.

Ponction biopsie du foie : les espaces portes sont nettement scléreux et envoient des prolongements dans le parenchyme sans cependant que ceux-ci prennent un aspect annulaire. Le tissu conjonctif est épaissi avec quelques débris de cellules hépatiques et quelques canaux de Hering peu abondants. Les éléments cellulaires du lobule sont de teinte sensiblement normale, à part une petite zone où existe un peu de stéatose.

Le diagnostic porté est celui d'ictère prolongé avec processus cirrhogène.

Mis à la Triamcinolone le 1-3-60, 24 mg par jour ; déjaunissement très rapide (la bilirubinémie passe de 45 mg à 27 mg) ; élévation de la diurèse qui dépasse 2.000 cm³ dès le 2^e jour du traitement et atteint bientôt 2.500 ou 3.000 cm³.

Le malade sort le 21-3-60 après avoir reçu une dose de Triamcinolone de 480 mg, tolérance parfaite. La Triamcinolone est à poursuivre à la dose de 24 mg par jour et ce malade est toujours sous traitement.

Dates	Urines 24 h.	Galect. 24 h.	Ac. Hip. 24 h.	Thymol	Kunkel	Gros	R.C.T.	R.A.C.	Popper
3-2	1320	2		8,5 UML	7,5 UML				
18-2	2195	2,60	0,79	50 UBM	44 UBM	1,2	4	4	17 UV
5-3	2775	2,93	3,01	36 UBM 6 UML	41 UBM 7 UML	1,3	2	4	23 UV

Dates	Chol. Total	Chol. Est.	R. E/T	Lipides	Protéides	Sérine	Globulines	R. S/G	Bill-rubine	Phosphore Phosp. Alc.
18-2	2,40	1,70	0,70	6,2	56	36	20	1,8	45 mg	18 mg 1,9 UB
5-3	2,40	1,55	0,64	5,2	56	36	20	1,8	27 mg	38 mg 0,6 UB

OBS. 15. — Baz... Lazaro, 69 ans.

Entré le 4-11-59 pour hépatomégalie. Anorexie et amaigrissement progressifs depuis juillet 1959 et douleurs de l'hypocondre droit depuis septembre.

A l'entrée, pas d'ascite ni de circulation veineuse collatérale. Hépatomégalie (bord inférieur débordant de plus d'un travers de main, surface régulière lisse et dure). Pas de splénomégalie.

Aucun antécédent digestif, éthylysme avoué (2 litres à 2,5 litres de vin rouge par jour).

Les explorations radiologiques (œsophage-estomac-vésicule biliaire, cadre colique), n'apportent aucun élément diagnostique.

Epreuves biologiques : perturbation des épreuves de traversée, tests de floculation dissociés.

B.S.P. : P1 = 0,03061 ; P2 = 0,00247. Rétention classique 15 mn = 58 p. 100 ; 45 mn = 31 p. 100.

Ponction biopsie du foie ; cirrhose annulaire d'aspect particulier. Deux des nodules hyperplasiés présentent un aspect curieux avec des cellules atypiques au point que l'on peut se demander s'il ne s'agit pas d'un début d'adéno-cancer avec cirrhose. Les bandes scléreuses contiennent un nombre considérable de pseudo-canalicules biliaires réalisant un aspect adénomateux.

Sous traitement par extraits hépatiques et polyvitaminés, la diurèse augmente progressivement, puis chute brusquement en même temps que se développe une ascite, dont la ponction exploratrice ramène un liquide sanglant contenant de nombreuses cellules mononucléées et plusieurs cellules à deux noyaux.

Le 4-12-1959, mis à la Triamcinolone, 24 mg quotidiens et régime ordinaire. Pas de modification nette de la diurèse qui reste à 1.000 cm³. Au 7^e jour de ce traitement, on associe le régime sans sel ; la diurèse augmente progressivement et atteint 2.500 cm³ au bout de 5 jours avec une diurèse sodée de 107 meq par 24 heures. Cependant l'ascite augmente et doit être ponctionnée, la fièvre apparaît en même temps qu'un ictère et l'évolution se fait inexorablement vers la cachexie et la mort, le 8-1-60.

Vérification anatomique : très petite rate. Hépatomégalie importante et à la coupe du foie : nodules intra-parenchymateux pléiochromiques. Confirmation du diagnostic d'adéno-cancer avec cirrhose.

Dose totale de Triamcinolone reçue : 816 mg.

OBS. 16. — Men... Léon, 59 ans.

Entré le 9-12-1959 pour syndrome ictéro-ascitique. Début en septembre 1959 par des douleurs de l'hypocondre droit. Fièvre et subictère traité par méthionine et métacortandracine. Augmentation du volume de l'abdomen et œdème en novembre 1959.

Antécédents : depuis 10 ans, crises douloureuses à répétition de l'hypocondre droit.

A l'examen : ictère cutanéomuqueux apyrétique avec oligurie 500 cm³. Ascite libre avec hépatomégalie, splénomégalie (déborde le rebord costal de 4 travers de doigts), dures hémorroïdes externes. Œdème des membres inférieurs. Syndrome hémorragique, épistaxis et rectorragies.

Epreuves biologiques : épreuves de traversée perturbées, floculation normale, hypercholestérolémie à 5,50 g p. 1.000 hyperlipémie à 12 g. Phosphatases à 3 unités Bodansky.

Examen radiographique : vésicule non injectée, voie biliaire principale mal injectée.

On pense à la possibilité d'une cirrhose cholestatique.

Le 10-12-1959, le malade est mis à la Triamcinolone, 32 mg par jour. Réponse diurétique au 4^r jour du traitement (2.500 cm³), puis la diurèse redescend à 1.500 cm³ et s'y maintient. Pas de modification de volume de l'ascite ni des œdèmes.

Le 23-12-1959, poussée fébrile avec accentuation de l'ictère, chute de la diurèse, vomissements et épistaxis. Devant la persistance des œdèmes, on associe à la Triamcinolone, la Mercaptomérine I.M. : faible réponse diurétique à 1.500 cm³. L'ictère fonce de plus en plus, en même temps que les hémorragies nasales se répètent. Apparition d'une torpeur avec somnolence progressive. La diurèse est très basse. Le foie déborde d'un travers de main et est de consistance pierreuse. Décès le 6-1-1960 dans le coma hépatique.

Vérification : ascite, foie gros (3,150 kg) grosse rate (450 g). Foie clouté, marronné, déformé par des noyaux durs et irréguliers, aspect plein, chromique, verdâtre, architecture bouleversée par les nodules cancéreux avec nécrose, aucune zone de parenchyme sain. Estomac normal. Voies biliaires perméables non comprimées.

Le diagnostic porté post-mortem est celui d'adéno-cancer avec cirrhose.

Dose totale de Triamcinolone reçue : 896 mg.

Obs. 17. --- Mar... André, 60 ans.

Entré le 10-12-59 pour ascite. Celle-ci a été découverte la première fois en 1957 ; ascite inflammatoire avec 38 g p. 1.000 d'albumine, hépatomégalie prédominant sur le lobe gauche. Traitée par isoniazide et streptomycine : assèchement.

Réapparition en février 1958, adjonction au traitement précédent d'Hydrocortancyl 10 mg par jour : nouvel assèchement. Cure de hernie inguinale en septembre 1959, petite lame d'ascite. Depuis lors, nouvelle augmentation de volume de l'abdomen.

A l'examen : ascite importante libre, avec circulation veineuse collatérale et œdème malléolaire bilatéral. L'éthylisme semble pouvoir être éliminé : on discute une origine cardiaque ou une ascite tuberculeuse.

Les épreuves biologiques sont normales sauf un R.C.T. à 5.

Liquide d'ascite clair contenant 32 g p. 1.000 d'albumine.

Ponction biopsie du foie : pas de cirrhose annulaire, quelques travées de sclérose. Disposition un peu nodulaire du parenchyme hépatique et surtout clarification importante et généralisée des éléments cellulaires ; donc impression d'hépatite diffuse qui ne saurait expliquer une ascite importante.

Mis à la Triamcinolone le 23-12-1959, 32 mg quotidiens, d'emblée associée à d'autres diurétiques (Mercaptomérine, puis chlorothiazide), car on désire obtenir un assèchement rapide. On ne peut donc juger chez ce malade de l'effet diurétique de la Triamcinolone.

Le 15-1-1960, l'ascite a pratiquement disparu et le malade est passé en chirurgie pour cure d'une hernie inguinale ; il n'y reçoit aucun diurétique.

A son retour dans le service, le 23-2-1960, le ventre est plat, il n'y a pas d'œdème, pas d'hépatomégalie.

La découverte d'un syndrome de Kœnig fait pratiquer un transit du grêle qui montre une agglutination des anses dans l'hypocondre gauche, explicable par un processus de péritonite chronique, dont l'étiologie tuberculeuse semble vraisemblable, bien que non démontrée. Pas de preuves bactériologiques.

Dose totale de Triamcinolone reçue : 768 mg.

Le cas de ce malade est intéressant, d'une part, car la corticothérapie par la Triamcinolone n'a pas entraîné de récidence du processus tuberculeux, bien qu'il n'y eut pas de traitement spécifique de couverture ; d'autre part, parce qu'après 600 mg de Triamcinolone environ, la découverte d'une galactosurie très importante (54,88 g par 24 heures) et d'une hyperglycémie à 1,45 g, a fait retrouver l'existence en 1955 d'une glycosurie à 20 g p. 1.000, réduite par le seul régime. Chez ce malade, l'arrêt du corticoïde a entraîné la régression des troubles du métabolisme glucidique.

Dates	Urines 24 h.	Galact. 24 h.	Ac. Hip. 24 h.	Glycémie g o/100	Glus	R.C.T.	R.A.C.	Thymol	Kunkel
13-12-59	920	1	1,31	0,95	1,1	5	4+	40 UBM 6,5 UML	61 UBM 10 UML
18-12-59	2015	0,20	0,47	0,90	1,1	5	4+	37 UBM 6 UML	62 UBM 10 UML
11- 1-60	1940	54,88	1,70	1,45	1,2	5	4+	55 UBM	71 UBM
24- 2-60	1080	0,69	1,97	1,10	1,5	5	4+	37 UBM	72 UBM

OBS. 18. — Le Str... Marie-Louise, 50 ans.

Entrée le 26-11-1959, pour hépatomégalie découverte à l'Institut Gustave-Roussy, où la malade est suivie et a été traitée en 1955 pour un néo du col de l'utérus. Hémorragie anale en novembre 1959. Radio digestive normale, mais découverte d'une hépatomégalie, d'une splénomégalie et d'une pigmentation cutanée grisâtre. Une laparoscopie montre un foie scléreux, une grosse rate et des signes vasculaires d'hypertension portale. Une ponction biopsie montre une cirrhose annulaire avec hépatite chronique et amas de pigments. Pas de signes de malignité. Pas de notions d'éthylisme retrouvés.

A l'examen, ni ascite, ni œdème, hépatomégalie avec débord de trois travers de doigts (foie dur, régulier, tranchant), rate palpable, pigmentation généralisée grisâtre.

Epreuves biologiques : galactosurie très augmentée, flocculation, R.C.T. et R.A.C. anormaux. Pas d'autres troubles hépatiques.

Fer sérique très élevé, 268 μ g p. 1.000 (et qui augmentera pendant l'évolution jusqu'à 333 μ g p. 1.000).

Epreuve d'hyperglycémie allongée et augmentée (1,05 g pour 1.000 au départ et 2,50 g p. 1.000 au bout de 2 h. 30).

Le diagnostic porté est celui d'hémochromatose.

Le 16-1-60 mise à la Triamcinolone, 24 mg par jour. Au bout de 20 jours, la diurèse atteint 2.500 cm³, mais en même temps on découvre une glycosurie. On diminue la dose de Triamcinolone à 16, puis 12 mg. La glycémie ne dépassera pas 1,20 g p. 1.000, la glycosurie est intermittente, sans acétonurie. Le 13-3-60 on arrête la Triamcinolone et en 3 à 4 jours, la glycosurie cesse, sans qu'il soit nécessaire de recourir à l'insuline.

Chez cette malade la Triamcinolone a révélé un diabète latent, traduit seulement par une courbe anormale d'hyperglycémie provoquée, et élément clinique d'une hémochromatose.

Dose totale de Triamcinolone reçue : 912 mg.

Dates	Urines 24 h.	Galact. 24 h.	AC. Hip. 24 h.	Thyrol	Kunkel	Gros	R.C.T.	RAC	Cadmium	Popper	Glycémie
11-59	1575	13,55	4,26	35 UBM	57 UBM	1	5	2	++	40 UV	0,85
2-60	765	20,74	1,03	26 UBM	51 UBM	0,8	2	4	+	44 UV	0,80
3-60	470		2,06	18 UBM	47 UBM	1	3	3	0	30 UV	1,25

Dates	Chol. Total	Chol. Est.	R. E. T	Lipides	Protides	Sérine	Globulines	R. S/G	Billirubine	Phosp. Ph. Alc.	Fibrine
1-12-59	1,70	1,20	0,70	4,40	74	37	37	1	15 mg	28 mg 3,2 UB	3,3
13- 2-60	1,40	1,10	0,75	5	66	37	29	1,25	14 mg	30,5 mg 1,9 UB	3,10
4- 3-60	1,40	1,10	0,75	4,7	72	40	32	1,25	21 mg	24 mg 1,1 UB	4,10

OBS. 19. — Gour... Ali, 30 ans.,

Entré le 28-12-59 au 7^e jour de l'ictère.

Début le 19-12-59 avec phase prodromique ; état fébrile, céphalées, courbatures ; pas d'éruption ; pas de douleurs. Ictère cutanéomuqueux généralisé, avec oligurie, urines foncées. Asthénie importante, température à 38° ; pas de splénomégalie ; débord du bord inférieur du foie de 2 travers de doigt, douleur à la palpation.

Antécédents notables : Epigastralgies depuis 2 à 3 ans, sans rythmicité ni périodicité ; pas de notion d'injection IV ou I.M.

Epreuves hépatiques ; perturbation des épreuves de traversée, tests de floculation normaux.

Diagnostic porté : hépatite virale.

Radio du thorax : I.T.N.

Radio d'estomac : pas de lésion pariétale gastrique.

Mis à la Triamcinolone le 29-12-59 : 24 mg pro die, peu d'action sur la diurèse qui reste basse, amélioration très nette de l'état général, le déjaunissement s'amorce au bout de quelques jours.

Au 20^e jour de l'ictère le malade est totalement déjauni.

Le 13-1-60, le malade quitte le service par mesure disciplinaire. Dans un autre service, il est mis au Cortancyl 30 mg qui n'entraîne pas de modification de la diurèse. Celle-ci n'augmente que transitoirement au 30^e jour de l'ictère, comme s'il s'agissait d'une crise polyurique terminale de la maladie.

On ne possède pas de bilan hépatique à la sortie du malade qui a lieu le 3-2-60, justifiée par l'excellent état général.

Au 7^e jour de traitement par la Triamcinolone on pratique un nouveau bilan qui montre une galactosurie plus importante et une très nette diminution du taux de la bilirubine objectivant le déjaunissement.

Dose totale de Triamcinolone : 378 mg. Tolérance parfaite, sauf quelques brûlures antérieures au traitement et nécessitant l'adjonction de protecteurs de la muqueuse.

Dates	Galact.	Ac. Hip.	Thymol	Kunkel	Gros	RCT	RAC	Cadmium	Popper
29-12	3,539	1,85	17 UBM 3 UML	48 UBM 8 UML	1,6	0	4+	0	20 UV
6- 1	9,43	1,76	19 UBM 6 UML	35 UBM 6 UML	1,6	0	4+	0	28 UV

Dates	Chol. total	Chol. Est.	R. E/T	Lipides	Protides	Sérine	Globulines	R. S/G	Bilirubine
29-12	2,20	1,20	0,55	7	70	44	26	1,6	146 mg
6- 1	2,20	1,20	0,55	6,50	73	45	28	1,6	45 mg

OBS. 20. — Leq... Marcel, 38 ans.

Entré le 23-1-60 au 15^e jour de l'ictère.

Phase prodromique marquée par : asthénie, arthralgies, état fébrile, oligurie, décoloration des selles, pas de douleurs.

Ictère cutanéomuqueux généralisé jaune safran, oligurie marquée — ni hépato ni splénomégalie, pas de signes d'intoxication biliaire.

A noter chez ce malade : psychisme particulier avec syndrome de Cottard.

Dates	Urines 24 h.	Galact. 24 h.	Ac. Hid. 24 h.	Thymol	Kunkel	Gros	RCT	RAC	Cadmium	Popper
28-1	1430	0,89	1,54	37 UBM	46 UBM	1,7	0	4+	+	20 UV
8-2	650	0,20	1,45							16 UV
20-2	910	0,21	1,53	11 UBM	36 UBM	1,6	0	4+	0	12 UV

Dates	Chol. Total	Chol. Est.	R. E/T	Lipides	Protides	Sérine	Globuline	R. S/G	Bilirubine	phosphore Pi. Alc.	Prothrombine
26-1	3	1,35	0,45	9,50	74	45	29	1,5	240 mg	38,5 mg 1,7 UB	100 %
5-2	2,90	1,65	0,57	9	68	46	18	1,9	45 mg	33,5 mg 1,9 UB	
20-2	2,50	1,50	0,60	8	60	39	21	1,9	31 mg	35 mg 2,5 UB	100 %

Antécédents : rien de notable.

Epreuves hépatiques non perturbées — sauf taux de bilirubine très élevé, S.G.P.T. : 830 unités.

Diagnostic porté : hépatite virale.

Mis à la Triamcinolone le 26-1-60 : 24 mg pro die. Augmentation rapide de la diurèse qui atteint 2.500 cm³ avec élimination sodée importante.

Le déjaunissement est rapide, amorcé dès le 2^e ou 3^e jour du traitement et complet au bout de 15 jours, alors que la dose a été diminuée.

Dose totale de Triamcinolone : 102 mg. Tolérance parfaite, malgré la persistance de troubles psychiques qui ne sont pas aggravés.

Obs. 21. — Gar... Louis, 30 ans.

Entré le 2-3-60, au 2^e jour de l'ictère.

Début par épisode grippal dominé par l'asthénie. Ictère cutanéomuqueux généralisé citron, avec : asthénie très importante et tendance lipothymique, arthralgies, nausées et constipation, apyrexie, oligurie à 500 cm³, urines foncées, rate percutable, foie normal, hyperleucocytose avec éosinophilie à 5 p. 100 et plasmocytose.

Antécédents : rien de notable.

Epreuves biologiques : Galactosurie élevée.

transaminases : SGPT = 2.500 U ; SGOT = 1.900 U.

Floculation perturbée, hypoprothrombinémie : 35 p. 100.

Diagnostic : hépatite virale, étiologie imprécisée.

Mis à la Triamcinolone : 24 mg pro die le 6-3-60, soit au 7^e jour de l'ictère.

Le 11-3-60, soit le 12^e jour de l'ictère (et le 4^e jour du traitement), le déjaunissement est manifeste et progresse. Action spectaculaire sur l'asthénie et l'état général ; la diurèse monte à 2.000 cm³ et se maintient au-dessus de 1.500 cm³.

Le 20-3-60, soit au 20^e jour de l'ictère et le 14^e jour du traitement, le malade est anictérique, la diurèse est supérieure à 2.000 cm³, il persiste des perturbations biologiques en nette amélioration.

Le malade sort le 12-5-60 ayant pris 4 kg, en parfait état général. Les épreuves de floculation sont revenues à la normale. Il persiste une galactosurie élevée et une augmentation progressive du cholestérol avec conservation du rapport d'esterification.

Dose totale de Triamcinolone : 644 mg. Tolérance parfaite : à noter une poussée hémorroïdaire.

Traitements associés : hépatothérapie et vitamine C.

Dates	Urines 24 h.	Galact. 24 h.	Ac. Hip. 24 h.	Thymol	Kunkel	Gros	RCT	RAC	Cadmium	Popper
9-3	2430	4,69	+	100 UBM 16 UML	63 UBM 10,5 UML	1,2	4	3+		22 UV
22-3	2732	2,28	1,72	82 UBM 13,5 UML	53 UBM 9 UML	1,1	2	4+	0	20 UV
2-4	2060	0,29	0,89	35 UBM 6 UML	29 UBM 5 UML	1,4	0	4+		
7-4	2355	4,83	3,32						+	11 UV

Dates	Chol. Total	Chol. Est.	R. E/T	Lipides	Protides	Sérine	Globulines	R. S/G	Bilirubine	Phosphore Ph. Alc.	Prothrombine
4-3	1,80	1,10	0,61	5,5	82	38	44	0,9	75 mg	41,5 mg 2,4 UB	35 %
22-3	3	1,80	0,60	7,5	86	50	36	1,4	27 mg	40 mg 1,3 UB	100 %
6-4	3,10	2,10	0,64	9,4	67	44,5	22,5	1,8	10 mg	36 mg 1,8 UB	100 %

OBS. 22. — 1st... Maurice, 24 ans.

Entré le 15-3-60 au 8^e jour de son ictère. Début par crise d'urticaire généralisé, puis asthénie, céphalée et anorexie.

Ictère cutanéomuqueux généralisé, très foncé. Asthénie très marquée. Polyalgies, température à 37°9. Oligurie, urines bière brune. Ni splénomégalie, ni hépatomégalie.

Antécédents : Rien de notable.

A eu une série de transfusions de sang 5 semaines plus tôt pour greffe osseuse d'un foyer de fracture.

Epreuves biologiques : épreuves de traversée perturbées ; floculation normale.

Transaminases : SGTP = 472 U ; SGOT = 397 U.

Prothrombine : 10 p. 100.

Diagnostic : hépatite virale.

Mis à la Triamcinolone le 30-3-60, soit le 13^e jour de l'ictère ; d'abord 32 mg, puis 24 mg.

Le déjàunissement s'amorce 48 heures après le début du traitement et il n'existe plus qu'un subictère au 5^e jour de traitement, soit au 18^e jour de la maladie.

Parallèlement, la diurèse augmente rapidement, elle atteint 1.500 cm³ au 3^e jour de traitement ; 2.500 cm³ et s'y maintient, au 9^e jour de traitement. L'amélioration de l'état général est parallèle.

Le malade sort le 11-4-60 avec des épreuves biologiques normales.

A noter aussi une augmentation du cholestérol total avec conservation du rapport et le retour à la normale de la prothrombine sous vitamine K 1.

Dose de Triamcinolone : 364 mg. Tolérance parfaite. Mais la seconde galactosurie étant élevée et l'existence de corps réducteurs étant décelée dans l'urine (déjà constatée à l'entrée), la dose journalière doit être diminuée de moitié.

Dates	Urines 24 h.	Galact. 24 h.	Ac. Hip. 24 h.	Thymol	Kunkel	Gros	RCT	RAC	Cadmitum	Popper
16-3	1680	2,50	0,89	4 UBM 0,5 UML	35 UBM 6 UML	1,7	0	4 +	+	16 UV
2-4	2065	6,41	2,41	4 UBM 0,5 UML	25 UBM 4 UML	1,5	0	4 +	0	18 UV
7-4	2180	1,56	2,56							

Dates	Chol. total	Chol. Est.	R. E/T	Lipides	Protides	Sérine	Globulines	R. S/G	Bilirubine	Phosphore Ph. Alc.	Prothrombine
19-3	2,40	1,30	0,54	8	71	46	25	1,8	90 mg	26,5 mg 1,9 UB	< 10 %
4-4	3,10	2,20	0,70	6,5	80	45	35	1,3	33 mg	40 mg 1,8 UB	< 10 %
10-4											88 %

(En fait, au sujet de la galactosurie du 2-4, alors que les chiffres sont normaux dans les 2 premiers échantillons, l'élimination est importante dans le 4^e alors qu'elle est nulle dans le 3^e : il semble s'agir d'un apport alimentaire.)

Obs. 23. — Mad... Mohamed, 27 ans.

Entré le 9-4-60 au 20^e jour d'un ictère cutanéomuqueux généralisé. Début le 15-3-60 par asthénie, céphalée et arthralgies, un peu de prurit, troubles digestifs et oligurie avec urines foncées.

L'ictère apparaît une semaine après avec signes d'intoxication biliaire.

Aucun antécédent notable ; pas de transfusion.

A l'examen : foie débordant d'un travers de doigt, un peu sensible. Rate non perçue, apyrexie, ictère cutanéomuqueux généralisé, jaune paille.

Epreuves biologiques : galactosurie augmentée, R.C.T. à 1.

Transaminases : SGPT = 645 unités ; fer sérique : 210 µg

B.S.P : P 1 = 0,01637 ; P 2 = 0,00200. Rétenion : 15 mn = 54 p. 100 ; 45 mn = 43 p. 100.

Diagnostic : ictère par hépatite virale, étiologie non déterminée.

Mis à la Triamcinolone : 24 mg et régime sans sel, le 16-4, soit environ au 30^e jour de l'ictère.

L'action sur le déjaunissement est immédiate puisqu'il commence dès le deuxième jour de traitement ; le 21-4, soit au 35^e jour de la maladie : il persiste un subictère avec asthénie subjective, quelques brûlures gastriques, mais il en existait déjà avant le traitement.

Le 5-5-60, le malade n'est plus jaune. Légère coloration des conjonctives, urines claires, diurèse à 2.000 cm³. Il persiste une asthénie notable.

Dates	Urines 24 h.	Galact. 24 h.	Ac. hip. 24 h.	Thymol	Kunkel	Gros	R.C.T.	R.A.C.	Popper
7-4 ictère	2155	3,26	2,89	25 UBM 4 UML	49 UBM	1,3	1	4+	15 UV
26-4 subictère	1550	5,64	3,62	21 UBM 3,6 UML	38 UBM 6,5 UML		0	4+	3 UV
5-5 pâle	1465	3,24	2,74	17 UBM 3 UML	26 UBM 4,5 UML	1,6	0	4+	9 UV

Dates	Chol. total	Chol. est.	R. E/T	Lipides	Protides	Sérine	Globulines	R. S/G	Bilirubine	Phosphore Ph. Alc.
6-4 ictère	1,90	1	0,53	5	80	48	32	1,5	70 mg	46 mg 1 UB
26-4 subictère				4	75	60	40	1,5	42 mg	46 mg 1 UB
5-5 pâle	2,50	1,50	0,60	7	78	61,8	37,2	1,61	21 mg	26,5 mg 1,8 UB

Encore hospitalisé. A reçu 412 mg de Triamcinolone.

OBS. 24. — Hac... Alain, 18 ans.

Entrée pour rechute d'ictère le 20-4-60.

En fait, ictère prolongé dont on est au 50^e jour environ.

Début le 27-2-60 par douleur hypocondre droit, fièvre et jaunisse s'installant en une semaine. Reste jaune deux semaines, traité par Hépatex et Lobamine. Déjaunit progressivement : asthénie progressive ; reprend son travail le 12-4-60, alors que persiste un subictère conjonctival. Redevient jaune le 19-4-60. Donc phase prodromique fébrile et dominée par douleur et troubles digestifs ; aucun examen complémentaire pratiqué lors de la première jaunisse.

A l'examen : Ictère généralisé : pâle sur les téguments, marqué aux conjonctives.

Urines foncées : 1.500 cm³. Selles blanches : Prurit léger, apyrexie. Bon état général. Petite hépatomégalie : 3 travers de doigt. Rate dont le bord antérieur est perçu.

Epreuves biologiques : Galactosurie augmentée, épreuves de floculation très perturbées et transaminases élevées (366 unités) (pourtant au 50^e jour), phosphatases alcalines normales.

Mis à la Triamcinolone 24 mg le 20-4-60, commence à déjàunir le 25-4-60 en même temps que la diurèse augmente. Etat général amélioré. Début mai, il persiste un subictère conjonctival, on pratique une ponction biopsie qui n'est pas encore lue. Tolérance parfaite du médicament.

Le 6-5-60, le malade est complètement déjàuni. On ne retrouve plus le débord hépatique noté avant traitement.

Encore hospitalisé. A reçu 432 mg de Triamcinolone.

Dates	Urines 24 h.	Galact. 24 h.	A.C. Hép. 24 h.	Thymol	Kunkel	Gros	R.C.T.	R.A.C.	Popper	Cadmium
23-4 ictère	1465	7,38	3,18	100 UBM 16 UML	77 UBM 13 UML	1,5	5	4+	20 UV	0
4-5 pâle	1380	4,35	3,22	72 UBM 12 UML	68 UBM 11 UML	1,5	5	4+	18 UV	0

Dates	Chol. total	Chol. Est.	R. E/T	Lipides	Protides	R. S/G	Bilirubine	Phosphore Phosp. Alc.	Glycémie
23-4 ictère	2,30	1,30	0,56	6,5	90	0,55	90 mg	44 mg 2,8 UB	1,05
4-5 pâle	2,40	1,70	0,70	6	86	0,65	25 mg	33,2 mg 5,4 UB	0,75

B.S.P. le 27-4, en période ictérique :

P1 = 0,02248 15 mn = 44 p. 100

P2 = 0,00232 45 mn = 28 p. 100

le 6-5, en période pâle :

P1 = 0,03890 15 mn = 21 p. 100

P2 = 0,00884 45 mn = 5 p. 100

Electrophorèse :

le 23-4 : Globulines = 64 p. 100 rap. = 0,55

le 4-5 : Albumines = 36 p. 100

Globulines = 61 p. 100

Albumines = 39 p. 100 rap. = 0,65

Obs. 25. — Big... Marthe, 60 ans.

Malade suivie dans le service depuis 1958.

En février 1958, hospitalisation pour ictère prolongé.

En mai 1957, subictère conjonctival. En août 1957, sub-ictère conjonctival. En septembre-octobre 1957, ictère franc, déjaunît en deux mois, mais laisse un subictère.

En janvier 1958, rechute de l'ictère, après épisode grip-pal, sans douleur ni fièvre, avec asthénie importante, sans troubles digestifs autres que constipation chronique, diges-tions pénibles avec fermentations et pyrosis.

En résumé : ictère variable mais persistant au moins de- puis 5 mois avec précession de phénomènes subictériques. Ictère généralisé cutanéomuqueux avec oligurie, hépatomé- galie avec débord de 2 travers de doigt, douleur à la ma- nœuvre de Murphy.

Epreuves biologiques : perturbation des épreuves de tra- versée, floculation un peu perturbée, hyperlipémie avec cholestérol total à 3,10 g p. 1000, phosphatases alcalines à 28 unités Bodansky, pente de B.S.P. de type rétentionnel.

Intervention le 14-3-1958. Exploration négative des voies biliaires ; pas de calcul ; pas d'obstacle. Cholécystostomie sur sonde de Pezzer.

Une ponction biopsie per-opératoire est pratiquée dont l'examen anatomo-pathologique montre : clarification cellu- laire généralisée ; certains espaces-portes sont normaux, d'autres sont scléreux et contiennent un nombre considé- rable de néo-canaux de Hering.

On porte le diagnostic de « cholostase intra-hépatique » et la malade est mise au Cortancyl : 20 mg pro die.

En juillet 1958 : Réintervention pour fistule biliaire à la peau. On pratique une cholécysto-jéjunostomie pour dériva- tion et une nouvelle ponction biopsie du foie.

Importance des phénomènes inflammatoires au niveau de la capsule de Glisson et du parenchyme sous-jacent qui est clarifié et parsemé de bandes de sclérose. Ces lésions sem- blent en rapport avec une glissonnite due au drainage pro- longé.

De juillet 1958 à novembre 1959 : Plusieurs hospitalisa- tions pour bilans hépatiques qui montrent à des degrés divers : Perturbation des épreuves de traversée, galactosu- rie prolongée et $>$ à 2 g 24 h., hippuricurie diminuée. Tests de floculation normaux.

Augmentation progressive du cholestérol avec rapport d'es- térification conservé mais un peu bas $<$ 0,60.

Hyperlipémie ; parallèlement se développe un xanthélasma. Bilirubinémie un peu élevée (cliniquement subictère). Phos- phatases alcalines toujours élevées. Transaminases au-des- sus de la normale. Une pente de B.S.P. voisine de l'hor-izontale.

Pendant tout ce temps, la malade suit un traitement par la métacortandracine 20 mg pro die avec séries de relance par l'ACTH.

Une nouvelle ponction biopsie du foie (octobre 59) montre : la persistance de quelques travées fibreuses, moins accentuées; la clarification cellulaire semble en voie de régression, mais demeure dans certaines zones. On retrouve dans un espace porte des néo-canaux de Hering. Il existe de nombreuses cellules petites et foncées qui semblent indiquer un certain processus de régénération. Dans l'ensemble, aspects de nette amélioration, mais parenchyme non encore normal.

En novembre 1959 : On relaie le Cortancyl par la Triamcinolone à la dose de 8 mg pro die.

Le dernier bilan ne montre pas de modifications sur les précédents et il persiste toujours les mêmes troubles. Le volume du foie reste inchangé. Il persiste un subictère conjonctival et cutané.

La tolérance de la Triamcinolone est excellente. On ne note aucune modification de la tension artérielle, ni de la glycémie. Il n'y a pas de modification du poids. Aucun trouble digestif autres que ceux antérieurs au traitement.

La dose de Triamcinolone reçue à ce jour est de 600 mg et la malade est toujours sous traitement.

OBS. 26. — Nar... Suzanne, 60 ans.

Entrée le 20-1-60 pour poussée de recto-colite hémorragique.

Début des troubles en 1949 où le diagnostic est porté. Nouvelle poussée en 1953. Ces deux premières poussées ont duré 6 mois chacune. Depuis lors, aucun trouble du transit. La poussée actuelle remonte à une vingtaine de jours et semble avoir été déclenchée par un traumatisme affectif.

A l'entrée : trois à six selles par jour, glaireuses et sanguinolentes avec coliques, épreintes et ténésme. Conservation de l'état général et de l'appétit. Apyrexie.

Antécédents notables : hypertension artérielle de longue date avec poussée tensionnelle jusqu'à 25 de maxima.

Rectoscopie : de 10 à 15 cm : plaques framboisées avec sang et glaires. On explore jusqu'à 18 cm. Diagnostic confirmé de recto-colite hémorragique en poussée.

Le 22-1-60, la malade est mise à la Triamcinolone, 24 mg par jour : Evolution rapidement favorable en une semaine

environ, diminution de fréquence des selles, disparition des glaires et du sang et le 10-2-60, la malade n'a plus qu'une selle tous les deux jours.

La tolérance du produit est excellente (quelques gastralgies).

La tension artérielle qui était à 20-11 à l'entrée, descend à 14-10 sous l'action du repos et pendant la corticothérapie.

La dose de Triamcinolone administrée a été de 128 mg, associée au régime sans sel et chlorure de potassium, au Ganidan et Ultra-levure.

La malade sort guérie le 18-2-60 avec un traitement par la Triamcinolone à doses dégressives.

CHAPITRE V

ACTION DE LA TRIAMCINOLONE DANS LES CIRRHOSSES

A) Rappel de l'action de la corticothérapie dans les cirrhoses

La cortisone et ses analogues devaient à première vue, du fait de leurs propriétés anti-inflammatoires qui se doublent d'une activité inhibitrice du processus de fibrose, du fait aussi des effets favorables qu'elle exerce sur le parenchyme hépatique en l'enrichissant en glycogène, développer une action particulièrement heureuse chez les sujets atteints de cirrhose hépatique (BICKEL).

En fait, c'est surtout à l'action de la corticothérapie sur l'équilibre hydro-électrique que l'on fait appel et « à la phase ascitique, il s'agit surtout d'un traitement de l'œdème, plus que d'un traitement de la cirrhose » (CATTAN et VÉSIN).

Les premiers résultats ne furent pas probants et les phénomènes de rétention hydrique, liés à l'emploi de ces corticoïdes, vinrent plusieurs fois aggraver le syndrome ascitique. La synthèse de nouveaux dérivés dont on souligne l'action inverse sur le métabolisme hydrominéral devait relancer l'intérêt de cette méthode thérapeutique (P. de GENNES).

1. — QUEL EST LE MÉCANISME DE L'ŒDÈME ?

a) *Pour Cachin* : à côté de l'hypertension portale, de l'augmentation de la perméabilité capillaire et de l'hypoalbuminémie, la rétention sodée semble dominante : et

le meilleur test thérapeutique est l'appréciation d'une diurèse sodée qui accompagne la résorption de l'ascite et de l'œdème.

Si la diminution de la filtration glomérulaire du sodium joue un rôle certain, il est admis que le facteur essentiel est la réabsorption tubulaire excessive de cet électrolyte.

A l'origine de ce trouble fonctionnel rénal, la congestion rénale, en rapport avec l'hypertension portale, ne semble qu'un facteur mécanique accessoire. Il est admis que la rétention sodée des cirrhotiques est la résultante de perturbations hormonales. Celles-ci consistent essentiellement en un hyperaldostéronisme comme le prouvent leur hyponaturie et leur hyperaldostéronurie.

Les causes de cet hyperaldostéronisme ne sont pas claires. Il est impossible de l'expliquer uniquement par un catabolisme insuffisant de l'hormone par le foie. Une dysrégulation de la sécrétion de l'aldostérone est beaucoup plus plausible. Mais on ne comprend pas pourquoi la rétention d'eau et de sodium ne freine pas la sécrétion d'aldostérone chez les cirrhotiques, comme elle le fait chez le sujet normal.

b) *Pour Vésin* : le problème de l'œdème est dominé par la rétention dans l'organisme de grandes quantités de ClNa et d' H_2O . Deux mécanismes responsables de la conservation du sodium sont connus : isolés ou associés ; l'un rénal propre, l'autre endocrinien (hypersécrétion d'aldostérone). Ce qui fait différencier par cet auteur des œdèmes normoaldostéroniques et des œdèmes hyperaldostéroniques.

L'œdème est réalisé par la transsudation des liquides circulants dans l'espace extra-cellulaire en raison d'une hypoonchie, d'une hyperpression veineuse ou d'une augmentation de la perméabilité des capillaires rompant l'équilibre de Starling en faveur des liquides extravasculaires : « il n'y a pas de variations du stock sodique corporel, mais seulement une répartition différente ». Quand cette diminution des liquides circulants

atteint un certain seuil, les systèmes de conservation du sodium sont stimulés et ce n'est que secondairement que la rétention du sodium et de l'eau apparaît.

Le mécanisme rénal propre de conservation du sodium consiste en une diminution de la filtration glomérulaire qui entraîne une diminution de l'élimination sodique.

Le mécanisme endocrinien consiste en une hypersécrétion d'aldostérone qui répond à une diminution du volume circulant ou à un trouble de l'hydratation de la zone cérébrale de Ranschko et Farrel.

Chez l'œdémateux, contrairement au sujet normal, ces mécanismes restent stimulés, car le trouble responsable de la transsudation des liquides circulants dans les espaces extravasculaires persiste (trouble lié à la maladie causale et encore aggravé par la surcharge hydro-électrolytique).

De sorte que l'œdème ne peut être « guéri biologiquement » que par arrêt de la stimulation de ces mécanismes de conservation du sodium ; soit par arrêt de la transsudation par amélioration des perturbations de la protéinémie, de la pression veineuse, de la perméabilité capillaire, soit par mobilisation des œdèmes sous action thérapeutique.

2. — QUEL EST LE MODE D'ACTION DES CORTISONIQUES ?

C'est encore à Vésin que nous empruntons l'explication de l'action des corticoïdes.

Il faut différencier leur action sur le transport rénal de l'eau et leur action sur le transport du sodium.

Il y a augmentation de la diurèse hydrique par augmentation de la filtration glomérulaire.

La natriurie dépend de la filtration glomérulaire et de la réabsorption tubulaire du sodium. Il peut y avoir augmentation de l'élimination sodée par des mécanismes divers.

a) *L'augmentation de la filtration glomérulaire du sodium* est indiscutable. Mais, pour que cet accroissement

se manifeste par une augmentation de sodium éliminé, il faut qu'aucun des systèmes de transport tubulaire du sodium ne soit excité.

Car, s'il existe une hypersécrétion endogène d'aldostérone, celle-ci provoque, en aval, une augmentation de la réabsorption tubulaire et l'élimination finale restera inchangée.

Donc cette action sur la filtration glomérulaire, si elle est certaine, peut être inefficace.

b) *L'action directe sur un des moyens de transport du sodium est improbable.*

Il ne semble pas y avoir d'action compétitive au niveau du tube rénal entre l'aldostérone et les corticoïdes.

c) *Quant à l'action indirecte sur la sécrétion d'aldostérone*, alors que chez le sujet normal : la déshydratation entraîne une hypersécrétion homéostatique d'aldostérone, qu'il est impossible de bloquer par les corticoïdes, car ils entraînent eux-mêmes une déshydratation, chez l'œdémateux : les cortisoniques entraînent une diurèse qui diminue le volume circulant et entraînent par là une mobilisation des œdèmes ; il se trouve ainsi créé un état stable dans lequel la sécrétion d'aldostérone n'est pas stimulée.

d) *L'existence d'une perturbation fonctionnelle* du mécanisme d'hypertonie du plasma serait pour Vésin un mécanisme possible de la diurèse sodée sous cortisoniques, mais ce n'est là qu'une hypothèse.

En résumé, comme le souligne ROMANI [24] « à l'opposé des diurétiques mercuriels et sulfamidés qui déterminent une diurèse osmotique (c'est-à-dire que la perte d'électrolytes induit une perte d'eau), les corticoïdes surrénaux déterminent une perte primitive d'eau, à laquelle la perte électrolytique est secondaire ».

3. — A LA SUITE DE CES DONNÉES PHYSIOPATHOGENIQUES, QUELS RÉSULTATS EST-ON EN DROIT D'ATTENDRE DE LA CORTICOTHÉRAPIE DANS LES CIRRHOSSES ?...

Depuis les travaux initiaux de CATTAN et VÉSIN qui rap-

portaient 45 p. 100 de bons résultats sous corticothérapie, de nombreuses statistiques ont été publiées, surtout avec la métacortandracine. Elles rapportent pour les plus favorables 40 p. 100 et pour les plus défavorables 30 p. 100 de bons résultats : c'est-à-dire assèchement de l'ascite et possibilité pour le malade de reprendre du sodium sans renouveler ses œdèmes.

Il semble cependant que cet optimisme doive être tempéré et comme le signale VACHON [28] : « Ces différentes statistiques éliminent les formes sévères dont l'aggravation rapide n'a permis qu'un traitement de très courte durée et généralement inférieur à un mois, et concernent les formes de gravité moyenne et souvent des ascites récentes. »

C'est pourquoi il nous semble utile de souligner que nous avons rapporté plus haut toutes les observations des cirrhoses que nous avons soumises à la Triamcinolone quelle que soit la gravité de leur atteinte et la durée du traitement.

B) Conduite du traitement. Classification de nos cas.

Autant que possible, nous avons essayé de juger, pendant un temps plus ou moins long, nécessaire à l'établissement du diagnostic, de l'effet du repos au lit, du régime désodé et de l'hépatothérapie avant d'entreprendre la corticothérapie par la Triamcinolone.

Après quelques tâtonnements initiaux, notre dose quotidienne s'est trouvée établie à 24 mg ou 32 mg. Nous n'avons pas constaté d'effet supérieur avec une dose de 32 mg et par la suite nous nous sommes tenus à 24 mg pro die.

Nous avons tenté quelques fois de ne pas adjoindre de régime désodé. Cet essai ne nous a pas donné satisfaction et nous pensons que ce dernier doit toujours être associé à la corticothérapie.

Pour tous nos malades nous avons établi la courbe de diurèse, la courbe pondérale ; le dosage du sodium urinaire, a été pratiqué avant traitement, puis hebdomadairement par la suite, dans la mesure du possible.

Nous n'avons eu recours aux ponctions évacuatrices que la main forcée.

Quand la Triamcinolone ne nous a pas paru donner une réponse diurétique valable au 10^e jour de traitement, nous y avons associé d'autres diurétiques.

Il en a été de même quand nous désirions obtenir un assèchement rapide ou que l'importance et la persistance des œdèmes nous l'imposaient. De sorte que nous n'avons pas toujours pu apprécier ce qui revenait exclusivement à l'effet diurétique de la Triamcinolone.

Enfin il nous faut insister sur la gravité de certaines formes traitées, et en raison même de l'urgence thérapeutique, nous avons dû, bien souvent modifier le protocole d'expérimentation clinique que nous nous étions fixé. Cette gravité ressort à l'évidence de certaines observations que nous avons tenu quand même à rapporter mais où nous ne pouvions véritablement rien espérer d'un traitement institué pré-mortem.

Nos cas de cirrhoses se répartissent ainsi :

— 12 cirrhoses éthyliques, toutes ascitiques : obs. 1 à 12.

— 2 cirrhoses méta-ictériques dont une ascitique : obs. 13 et une au stade d'hépatite cirrhogène, obs. 14.

— auxquels nous rattachons 4 cas divers qui furent dans un premier temps considérés comme des cirrhoses possibles et traités comme telles, soit : 2 adéno-cancers avec cirrhose (obs. 15 et 16), une ascite tuberculeuse (obs. 17) et une hémochromatose (obs. 18).

Nous groupons sous cette rubrique ces différents cas parce que, en dehors des obs. 14 et 18, la Triamcinolone fut employée comme thérapeutique de l'ascite, au total dans 16 cas.

Nous n'avons pas pratiqué de ponction biopsie chez nos cirrhotiques en raison de l'ascite. La différenciation en forme hypertrophique et atrophique ne fut que clinique et basée sur la palpation, après assèchement de cette ascite. C'est pourquoi il demeure des imprécisions, et que nous préférons les classer en :

- cirrhoses éthyliques à petit foie : 3 cas (obs. 2, 6, 8) ;
- cirrhoses éthyliques à gros foie : 8 cas : (obs. 1, 4, 5, 7, 9, 10, 11, 12) ;
- imprécisée : 1 cas (obs. 3).

C) Nos résultats

1° ACTION DIURÉTIQUE DE LA TRIAMCINOLONE.

Nous distinguerons l'action sur la diurèse hydrique et celle sur la rétention sodée.

a) *Diurèse hydrique.*

L'augmentation de la diurèse fut nette et précoce chez la plupart de nos malades.

Nous éliminerons du cadre de nos cirrhoses éthyliques les observations n° 1, 3 et 9 chez lesquelles on n'a pu établir aucun critère d'action du médicament.

Dans les neuf cas restants, nous avons obtenu une réponse diurétique survenant en général entre le 2^e et le 10^e jour, parfois peu intense et éphémère, comme dans les observations n° 5 et 7 ; le plus souvent insuffisante à entraîner une diminution de l'œdème.

Dans un cas (obs. 5), nous n'avons pas associé de diurétique à la Triamcinolone. Après une faible réponse au 7^e jour de traitement, la diurèse est revenue à 500 cm³ et n'a plus augmenté.

Dans deux cas (obs. 8 et 11) la Triamcinolone fut employée seule. Dans l'observation n° 8, après une première réponse diurétique à 1.500 cm³ au 11^e jour de traitement,

une seconde réponse à 2.500 cm³ est survenue tardivement au 27^e jour de traitement ; parallèlement le poids a diminué de trois kg et l'ascite s'est asséchée. Dans l'observation n° 11, réponse diurétique à 1.500 cm³ au 6^e jour de traitement puis brusque augmentation au 17^e jour, en même temps que l'on découvrait une glycosurie.

Dans tous les autres cas (obs. 2, 4, 6, 7, 10 et 12), la Triamcinolone fut associée à un autre diurétique mercuriel ou sulfamidé après avoir donné une réponse diurétique insuffisante dans la majorité des cas, de l'ordre de 1.500 cm³, rarement supérieure à 2.000 cm³ et inefficace.

Dans 4 cas (obs. 2, 5, 6, 12), l'augmentation de la diurèse, obtenue par un autre diurétique, semble avoir relancé l'action de la Triamcinolone qui, continuée seule, assura une diurèse plus élevée qu'antérieurement. Cet effet de mordançage fut très net et efficace dans 3 de ces cas (obs. 2, 6 et 12) puisque ces malades sont sortis asséchés.

Dans 2 cas (obs. 2 et 10) nous avons pu comparer l'action successive de 2 corticoïdes : dexaméthasone, puis Triamcinolone dans l'observation n° 2, Triamcinolone puis métacortandracine dans l'observation n° 10. Elle fut identique et la substitution n'entraîna pas d'augmentation de la diurèse, ni en volume, ni en valeur.

Dans nos 2 cas de cirrhose méta-ictérique nous n'avons recherché l'effet diurétique que chez une malade ascitique (obs. 13). Celui-ci fut particulièrement démonstratif puisqu'on a observé une diurèse de 2.000 cm³ dès le deuxième jour du traitement, atteignant et se maintenant à 3.000 cm³ dès le 20^e jour. Pendant ce court laps de temps, la malade a perdu 7 kg et après deux mois de traitement 20 kg, avec fonte complète des œdèmes et de l'ascite. L'action diurétique de la Triamcinolone s'est manifestée avec une même intensité lors de la seconde hospitalisation.

Dans l'autre observation n° 14 où il n'y avait pas d'œdème, la Triamcinolone a entraîné une diurèse de 2.500 cm³ dès le 2^e jour du traitement, alors qu'elle était à 1.500 cm³ au départ.

Dans les 4 cas qui complètent cette étude, la diurèse a augmenté dans les observations n^{os} 15 et 16, atteignant 2.000 cm³ dans la première et 2.500 cm³ dans la seconde ; mais cette action n'a été que passagère et sans action sur le volume de l'ascite et des œdèmes. L'observation n^o 17 ne peut être utilisée car d'emblée la Triamcinolone fut associée à d'autres diurétiques. Dans l'observation n^o 18, il y eut une légère réponse diurétique tardive, mais l'apparition d'une glycosurie a fait interrompre le traitement.

b) *Diurèse sodée.*

Nos malades sous Triamcinolone furent mis au régime désodé de l'Assistance Publique de sorte que l'apport quotidien en sodium a varié entre 20 et 40 meq par jour.

Chez nos cirrhoses éthyliques, nous n'avons constaté un bilan sodé négatif que dans un cas (obs. 8) où l'élimination sodée quotidienne a atteint 78 meq au 20^e jour de traitement.

Dans tous les autres cas elle n'a pas dépassé 10 à 15 meq et fut bien souvent insignifiante à l'état de traces, ou de l'ordre de 5 à 7 meq.

Cette rétention sodée persistante s'est d'ailleurs manifestée cliniquement par une absence d'action sur les œdèmes malgré une diurèse hydrique satisfaisante. Le même phénomène a été retrouvé chez ceux de nos malades qui ont reçu d'autres corticoïdes (obs. 10 par exemple).

Il est regrettable que le dosage du sodium urinaire n'ait pas été pratiqué dans notre cas de cirrhose méta-ictérique ascitique (obs. 13) lors de la première hospitalisation. On peut penser, d'après la courbe de diurèse et la chute pondérale, qu'il y eut une fuite sodée importante. Celle-ci ne fut pas évidente lors de la reprise du traitement.

Dans l'observation n^o 15, on note une fuite sodée de 100 meq. au 7^e jour du traitement, avec diurèse de 200 cm³. Malheureusement, la gravité de l'affection causale a rendu inefficace cette diurèse hydro-sodée.

Il ressort de ces observations que, sur 9 observations utilisables de cirrhoses éthyliques, la Triamcinolone n'a entraîné une diurèse hydro-sodée avec fonte des œdèmes que dans 1 cas, et que les 8 autres ont montré une résistance initiale certaine aux corticoïdes : résistance qui a cédé secondairement dans 3 cas (obs. 2, 6 et 12).

Nous ne pensons pas pouvoir juger sur une aussi courte série de la valeur de Triamcinolone. Le fait que nous ayons observé des diurèses hydriques sans fuite sodée, est loin d'être exceptionnel, au cours de la corticothérapie des cirrhoses alcooliques. DE GENNES le signale déjà avec la delta cortisone et, pour cet auteur, si la diurèse hydrique paraît la plus influencée par la corticothérapie et modifiée la première en date, l'augmentation de la natriurie est loin d'être constante et souvent retardée sur la polyurie : ce taux de la natriurie prend même pour lui, une valeur pronostique puisque, lorsqu'elle ne dépasse pas 30 meq par 24 h. au 30^e jour du traitement, il n'y a pas de guérison possible, quel que soit le résultat clinique primitivement obtenu.

L'individualité du médicament ne paraît donc pas en cause dans cette résistance thérapeutique, car « un malade sensible à un stéroïde, l'est à tous, résistant d'emblée ou secondairement, à l'un, il l'est aux autres, et ni l'augmentation des doses, ni le remplacement d'un stéroïde par un autre n'y changera rien » VÉSIN [29].

Cet auteur signale en outre que : « les stéroïdes n'agissant que sur le mécanisme hormonal d'entretien de l'œdème et non sur la maladie causale, il est certain que, toute aggravation de cette dernière (poussée d'insuffisance hépatique) s'opposera à l'action des stéroïdes, expliquant la résistance des formes gravissimes ou certains échecs secondaires ».

Pour lui, « quand les stéroïdes ne peuvent mobiliser l'œdème, les mécanismes de conservation du sodium continuent d'être stimulés et l'on peut alors tout au plus diminuer cliniquement l'œdème ou ralentir son évolution ».

C'est dans ces cas résistants qu'il nous a paru intéressant d'associer des diurétiques sulfamidés ou mercuriels à la corticothérapie, dont ils complètent l'action avec, peut-être, la possibilité de la relancer.

2° ACTION SUR LES PERTURBATIONS BIOLOGIQUES.

Tout comme avec les autres corticoïdes, elle est nulle sous Triamcinolone.

L'action sur le cholestérol sanguin ne fut pas manifeste et surtout nullement en rapport avec l'évolution.

Le retour à la normale du rapport S/G, par augmentation du taux des sérines et diminution du taux des globulines, fut noté dans 3 observations (2, 6 et 8) dont l'évolution fut favorable. Mais comme WATRIN [33] et DE GENNES [14], nous pensons qu'il ne reflète en aucune façon l'évolution.

Nous n'avons constaté aucune modification significative des tests de floculation : en particulier aucune amélioration du R.C.T. ni du thymol test, ni du test de Gros qui, pour certains (DE GENNES) suivrait mieux l'évolution clinique.

3° ACTION SUR L'ÉTAT GÉNÉRAL.

Elle fut nettement favorable sous Triamcinolone chez nos cirrhotiques, comme chez nos autres malades ; une seule de nos cirrhoses (obs. 5) n'y fut pas sensible.

Il s'agit là d'une action qui ne préjuge en rien de l'évolution, car beaucoup d'auteurs l'ont constatée avant nous et il n'est pas exceptionnel, sous corticothérapie, de voir les cirrhotiques mourir dans un état floride.

4° ACTION SUR L'ICTÈRE.

Elle ne s'est pas imposée à l'évidence comme ce sera le cas dans nos hépatites ; nous avons constaté un déjaunissement rapide dans l'observation n° 5 dès le début du

traitement, mais il fut passager. Dans l'observation n° 14, le jaunissement a commencé au 2^e jour, pour être complet au 8^e-10^e jour, mais rappelons qu'il s'agissait d'un ictère prolongé avec hépatite cirrhogène.

D) Considérations pronostiques sur l'ensemble de nos cirrhoses

Sur les 12 cas de cirrhose éthylique que nous avons soumis à la Triamcinolone, 5 sont sortis asséchés et sont encore en vie (obs. 2, 6, 8, 10 et 12).

Nous manquons de recul pour juger de la valeur de cette guérison, mais un de ces malades (obs. 6) a déjà été réhospitalisé, un autre (obs. 5) est rentré dans le service en coma hépatique 8 jours après sa sortie.

Que faire quand ces malades sortent de l'hôpital ?

Il ne nous semble pas y avoir intérêt à prolonger à domicile le traitement par corticoïde. Il est inutile, car souvent négligé ; il ne paraît pas mettre à l'abri des rechutes ascitiques, et il serait capable, pour VÉSIN, de relancer l'hyperaldostéronisme par la déshydratation qu'il entraîne.

Que penser du devenir de ces malades ?

Il suffit de lire le résumé de nos observations pour noter l'existence de poussées successives, souvent rapprochées, et la brusque aggravation d'une cirrhose considérée comme guérie, quelques semaines, et parfois quelques jours plus tôt.

L.-JUSTIN BESANÇON et collaborateurs [4] ont essayé de savoir ce qu'étaient devenus 118 malades hospitalisés pour cirrhose éthylique de 1948 à 1956. Ils considèrent, comme satisfaisante une survie d'un an, car elle y est inférieure dans 78 p. 100 des cas. Elle ne le dépasse que dans 27 p. 100 et n'atteint 3 ans que dans 10 p. 100.

Pour VACHON : « les résultats lointains restent dans l'ensemble assez médiocres et l'on ne saurait s'en étonner : les tests biologiques qui témoignent de l'atteinte du foie et

de sa sévérité, les grandes hypothyroïdémies en particulier, restent le plus souvent inchangés ».

C'est dire combien peut être décevante la thérapeutique d'une affection aussi grave dans son pronostic que la cirrhose éthylique. Rebelle au traitement dans un grand nombre de cas, elle laisse par ailleurs le malade, apparemment guéri, à la merci d'une hémorragie grave, d'une rechute de l'insuffisance hépatique, ou d'une reprise des habitudes d'intempérance.

Expérimenter un nouveau médicament dans une telle indication c'est s'exposer en fait à bien des désillusions. L'action diurétique et natriurique de la Triamcinolone signalée chez le sujet sain par de nombreux auteurs, nous avait paru à priori, devoir être intéressante chez le cirrhotique et de fait certains auteurs (BRETTE) ont rapporté des résultats cliniques favorables dans le traitement de la cirrhose ascitique. Mais dans notre série de cas ils ont été moins concluants. Par contre, notre seul cas de cirrhose méta-ictérique ascitique a nettement répondu à la Triamcinolone.

Tous nos cirrhotiques ont parfaitement supporté le traitement ; et la tolérance très satisfaisante de ce nouveau corticoïde fera du reste l'objet d'un chapitre ultérieur.

CHAPITRE VI

ACTION DE LA TRIAMCINOLONE DANS LES HEPATITES VIRALES ICTERIGENES

Nous avons traité six malades atteints d'hépatite virale ictérigène (obs. 19, 20, 21, 22, 23, et 24).

Quatre de ces malades ont été hospitalisés entre le 3^e et le 10^e jour suivant l'apparition de l'ictère ; deux autres entre le 20^e et le 30^e jour.

A) Résultats

Nous avons constaté :

1° *Un déjaunissement rapide dans tous les cas.*

OBS. 19.

Entré au 7^e jour de l'ictère. Mis à la Triamcinolone au 8^e jour : commence à déjaunir au bout de trois à quatre jours. Coloration normale au 20^e jour. La bilirubinémie est passée de 145 mg à l'entrée à 46 mg au bout de huit jours de traitement. Pas de crise urinaire franche. Le malade a été changé de service et n'a pu être suivi par nous jusqu'à sa sortie.

OBS. 20.

Entré au quinzième jour de l'ictère. Mis à la Triamcinolone au 18^e jour, le déjaunissement débute dès le 2^e, 3^e jour de traitement et est complet au 30^e jour de la maladie. Importante débâcle urinaire hydrique et sodée dès le 2^e jour de traitement.

La bilirubinémie est passée de 240 mg à 31 mg.

OBS. 21.

Entré au 2^e jour de l'ictère, mis à la Triamcinolone au 7^e jour : le déjàunissement commence dès le 4^e jour du traitement et est complet au 20^e jour de l'ictère. Débâcle urinaire dès le 4^e jour de traitement.

La bilirubinémie passe de 75 mg à 10 mg.

OBS. 22.

Entré au 8^e jour de l'ictère. Mis à la Triamcinolone au 13^e jour. Le déjàunissement commence au bout de 48 heures de traitement et est complet au 22^e jour de l'ictère. Débâcle urinaire au bout de huit jours de traitement.

La bilirubinémie passe de 90 mg à 33 mg.

OBS. 23.

Entré au 20^e jour de l'ictère. Mis à la Triamcinolone au 30^e jour : déjàunissement très rapide débutant dès le 2^e jour de traitement, subictère au 5^e jour. Le subictère persiste un certain temps, coloration normale au 40^e jour de la maladie.

La bilirubinémie passe de 70 mg à 21 mg.

OBS. 24.

Entré au 50^e jour de l'ictère (il s'agit en effet d'une rechute d'un ictère qui n'a pas complètement disparu). Mis à la Triamcinolone immédiatement, déjàunit au bout de 5 jours de traitement. Coloration normale après 14 jours de traitement. Débâcle urinaire.

La bilirubinémie passe de 90 mg à 26 mg.

Il ressort donc de ces observations que nous avons obtenu une régression parallèle de la bilirubinémie et de l'ictère. Cette baisse du taux de la bilirubine a été rapide jusqu'à une valeur voisine de 30 mg, puis beaucoup plus lente ensuite, incitant à poursuivre le traitement malgré une guérison clinique évidente.

2^e Une action remarquable sur l'asthénie.

Qu'elle soit initiale, comme dans les observations n^{os} 19, 21 (dans cette dernière le diagnostic évoqué avant l'ap-

parition de l'ictère avait été celui de typhoïde ou de grippe maligne) et 22.

Ou qu'elle soit post-ictérique : car nos malades ont tous accusé une sensation de bien-être et sont sortis en bon état général. Un seul de nos malades (obs. 23) a manifesté une impression de fatigue sous traitement.

3° Une reprise de l'état général et de l'appétit.

Avec gain de poids modéré, sans œdème.

4° L'évolution biologique suivante :

Il nous faut noter la diversité des troubles biologiques que nous avons rencontrés :

OBS. 19.

Au 7^e jour de l'ictère, galactosurie et hippuricurie perturbées, floculation normale, rapport E/T bas, autres épreuves normales.

Le malade n'a pas été suivi selon nos normes habituelles jusqu'à la guérison.

OBS. 20.

Au 15^e jour de l'ictère, épreuves de floculation dissociées ; thymol et cadmium légèrement positifs, transaminases S.G.P.T. à 830 U., rapport E/T bas.

Normalisation après 24 jours d'hospitalisation.

OBS. 21.

Au 5^e jour de l'ictère, galactosurie et hippuricurie très perturbées, épreuves de floculation très anormales, cholestérol total : bas, augmentation des globulines avec inversion du rapport S/G, transaminase S.G.P.T. à 2.500 U. ; S.G.O.P. à 1.900 U., hypoprothrombinémie à 35 p. 100.

Normalisation après 23 jours de traitement.

Galactosurie redevenant importante en fin de traitement.

OBS. 22.

Au 9^e jour de l'ictère : galactosurie et hippuricurie pertur-

bées, floculation normale sauf cadmium légèrement positif, transaminase S.G.P.T. à 472 U.; S.G.O.T. à 397, rapport E/T bas, taux de prothrombine inférieur à 10 p. 100.

Normalisation en 22 jours.

OBS. 23.

Au 18^e jour de l'ictère : galactosurie et hippuricurie perturbées, floculation à la limite de la normale, transaminase S.G.P.T. à 645 U., cholestérol total bas avec rapport d'estérification à 0,53.

Persistance de perturbation des épreuves de traversée après 20 jours de traitement mais normalisation des autres épreuves. Toujours sous traitement.

OBS. 24.

Au 50^e jour de l'ictère : (au 3^e jour de la rechute), galactosurie très élevée, floculation très perturbée, augmentation des globulines avec inversion du rapport S/G à 0,55, transaminase S.G.P.T. 366 U.

Amélioration des épreuves biologiques après 10 jours de traitement mais persistance de perturbations importantes, le malade est toujours sous traitement.

C'est une notion bien classique que la variabilité des perturbations biologiques initiales suivant l'ancienneté de l'ictère. Mais nous avons noté une normalisation de ces épreuves au bout de 20 à 25 jours de traitement dans 5 cas sur 6, le sixième malade étant traité depuis trop peu de temps.

Cette guérison biologique en trois semaines, jointe à un déjàunissement rapide, amorcé dans les 3 à 6 jours suivant l'institution du traitement et manifeste cliniquement vers le 10^e jour, nous incite à penser que l'évolution a été écourtée sous l'effet de la Triamcinolone. Et ce, par comparaison avec l'évolution habituelle de plusieurs cas d'hépatite virale ictérigène traités dans le service par hépatothérapie, antérieurement ou pendant le même temps.

Ces constatations confirment celles d'autres auteurs :

— COLSON et collaborateurs ont publié en 1957 une importante étude statistique comparant deux séries de cent malades chacune, l'une traitée par corticothérapie, l'autre par les seules méthodes habituelles. Ils concluent que, sous corticoïdes, l'asthénie et l'anorexie disparaissent rapidement (48 heures) ; le déjaunissement est obtenu en six jours dans 83 p. 100 des cas ; la crise urinaire est plus précoce du sixième au dixième jour ; biologiquement, la bilirubinémie et le cholestérol se normalisent en 8 jours ; enfin les rechutes paraissent plus rares.

— ORLANDI et collaborateurs ont traité dix cas d'hépatite virale par la Triamcinolone à la dose de 0,003 mg par kg et par jour associée à un gramme de tétracycline et au lévulose I.V.

Dans huit cas ils ont obtenu une baisse rapide de la bilirubinémie et des transaminases, une normalisation plus tardive des tests de labilité sérique. Ils ont, chez ces huit malades améliorés, comparé les examens histologiques par ponction biopsie du foie pratiquée avant traitement et dès l'amélioration clinique. Ils concluent à une limitation nette des phénomènes diffus de dégénérescence, en particulier de la nécrose. Ils ont eu deux échecs au traitement et n'ont observé aucun effet secondaire, sauf un faciès lunaire.

Pour le Professeur RAYBAUD (Marseille) « la place de l'hépatite épidémique dans les indications de la corticothérapie, peut se justifier par l'hypothèse pathogénique que la rétention biliaire est liée à la compression qu'exerce sur le capillaire biliaire l'exsudation interstitielle. De nombreux auteurs insistent sur l'action favorable de la thérapeutique cortisonique : l'ictère régresse plus vite, la bilirubinémie se normalise plus tôt, l'asthénie dure moins longtemps ».

Mais les avis sont partagés sur l'indication systématique de la corticothérapie dans les hépatites virales.

Sans doute, s'accorde-t-on à la juger indispensable dans les formes graves d'emblée ou dans les formes prolongées à évolution cirrhogène. Mais on hésite davantage à recourir à la thérapeutique cortisonique dans les formes bénignes.

L'hépatite virale est habituellement considérée comme une maladie d'évolution bénigne vers la guérison spontanée en 3 ou 4 semaines. Dès lors y a-t-il intérêt à préconiser une corticothérapie de principe avec les risques qu'elle comporte ?

Mais, d'autre part, il est extrêmement difficile de préjuger de l'évolution d'une hépatite à son début même en possession du bilan biologique. On sait le caractère imprévisible de certaines aggravations secondaires, et aussi la possibilité d'évolution cirrhogène, qui peuvent faire regretter une abstention thérapeutique.

En ce qui concerne notre modeste expérience nous nous devons de faire remarquer que dans :

- l'observation 23 : au 20^e jour de la maladie persistent des perturbations biologiques importantes chez ce malade uniquement traité jusque là par hépatothérapie ;
- l'observation 24 : au 50^e jour de la maladie (si l'on veut bien admettre qu'il s'agit plus d'une reprise de l'ictère que d'une rechute vraie) on se trouve devant des perturbations biologiques très importantes. Cette évolution prolongée aurait peut-être pu être évitée par un traitement corticoïde lors de la poussée initiale ;
- l'observation 13 : le traitement par corticothérapie de la première manifestation ictérique aurait peut-être évité l'apparition d'un processus cirrhogène que l'épisode de pyocholécystite a décompensé, et la fâcheuse évolution de cette cirrhose méta-ictérique réagissant de moins en moins bien aux corticoïdes et qui pose actuellement un problème angoissant ;

- l'observation 12 : l'évolution cirrhogène constatée par ponction biopsie du foie au cours d'une rechute d'un ictère, dont la première manifestation remonte à 3 mois, aurait peut-être été évitée par un traitement corticoïde initial.

Et nos constatations rejoignent celles du Professeur OLMER : « Nous sommes impressionnés » écrit cet auteur, « par le risque proche ou lointain d'évolution cirrhogène qui pèse toujours sur l'avenir des malades qui ont présenté une hépatite même fruste.

« L'éventualité d'un ictère grave ou aggravé est assez exceptionnelle pour ne pas imposer une corticothérapie systématique des hépatites ictérigènes communes, mais la fréquence des cirrhoses post-ictériques est peut-être sous-estimée. Si dans les suites immédiates d'une hépatite bénigne on contrôle l'état hépatique, par une ponction biospsie, on rencontre de façon non exceptionnelle, un processus cirrhogène histologique que les épreuves biologiques sont incapables d'évaluer et qui cède à la corticothérapie prolongée. »

A ce propos, cet auteur rapporte une observation de cirrhose incipiens découverte par ponction biopsie chez un malade de 24 ans, ponction biopsie pratiquée sur un minimum de signes cliniques, en l'absence de signes biologiques, à peine plus d'un mois après la guérison « d'un ictère catarrhal ayant cédé en quelques jours au repos et aux lipotropes ». Cette cirrhose histologique a disparu après deux mois de traitement corticoïde. Mais l'auteur réserve son pronostic d'avenir et conclut : « peut-être la corticothérapie systématique eut-elle évité ces aléas ».

Quoi qu'il en soit, on se décidera d'autant plus facilement à instituer la corticothérapie que l'on disposera d'un corticostéroïde dont l'efficacité thérapeutique est plus décisive et dont la tolérance surtout est plus rassurante.

C'est parce que la Triamcinolone nous semblait mieux répondre à ces exigences que nous l'avons employée sans

toutefois être systématique puisque, sur une dizaine d'hépatites virales ictérogènes hospitalisées durant ces six mois, nous n'avons soumis que six malades à la corticothérapie.

B) Application du traitement

Il ne nous est pas possible d'en codifier la conduite.

Nous avons employé une dose initiale quotidienne de 24 mg ramenée à 16 mg dès que le déjaunissement était manifeste cliniquement, et nous avons modifié ou poursuivi cette dose suivant les résultats du premier bilan biologique sous traitement. Nous avons poursuivi le traitement à une dose de 8 à 12 mg jusqu'à normalisation des épreuves biologiques initialement perturbées. Nous n'avons associé le régime sans sel que par principe, le chlorure de potassium par précaution. Nous n'avons jamais adjoint d'antibiotiques. Quelques cas ont été soumis à l'hépatothérapie par voie intraveineuse au tout début du traitement, à la vitamine K₁ quand le taux de prothrombine était trop bas (comme dans l'observation 22).

La prescription d'A.C.T.H. en fin de traitement nous a paru inutile et nous avons préféré employer des doses de Triamcinolone graduellement dégressives comme l'indique GIRARD [16] pour éviter le phénomène de « rebond » signalé par HUBER et WILEY, caractérisé par une tendance dépressive, une anorexie et parfois une augmentation de volume du foie, et que nous n'avons du reste pas observé.

C) Mode d'action de la corticothérapie

Il n'est pas encore pleinement élucidé, mais on peut retenir : l'action cholérétique admise par la plupart des auteurs, l'action anti-inflammatoire qui contribuerait à lever l'obstacle à l'excrétion biliaire au niveau des canaux de Hering comprimés par l'œdème, ou obstrués par les amas cellulaires inflammatoires. Pour HEILMEGER, MAIN-

GUET et CAROLI, l'action de déblocage serait biologiquement identique à celle que la chirurgie réalise dans les ictères mécaniques par des dérivations internes.

D) Tolérance de la Triamcinolone

Nous reviendrons ultérieurement sur ce point, mais nous tenons à signaler dès maintenant qu'elle a été excellente dans tous les cas. Une de nos observations (obs. 20) est particulièrement intéressante car ce malade présentait des troubles psychiques que la Triamcinolone n'a pas aggravés, bien qu'il y eût là une contre-indication classique à la corticothérapie.

Nous nous permettons de rappeler ici notre observation 25, concernant un cas de cholestase intra-hépatique chronique.

Il s'agit selon la terminologie de Guy ALBOT [2] d'une cirrhose cholangiolitique xanthomateuse « Variété qui est incurable dans l'état actuel de nos connaissances, » écrit cet auteur, « cependant nous possédons dans les hormones corticosurrénales un moyen d'améliorer ces malades et de ralentir l'évolution. »

Cette malade est sous traitement corticoïde depuis le mois de mars 1958 (métacortandracine : 20 mg par jour). Nous avons rapporté dans le résumé de notre observation les éléments du diagnostic et les résultats des différents bilans auxquels elle est régulièrement soumise. Malgré une persistance invariable de l'ictère, de l'hépatomégalie (d'ailleurs modérée) et des perturbations biologiques, une ponction biopsie du foie pratiquée en octobre 1959 a montré une amélioration histologique, sans toutefois un retour complet à la normale.

En novembre 1959, nous avons substitué la Triamcinolone (8 mg par jour) à la métacortandracine. Il n'y a pas eu davantage de modification notable des épreuves biologiques.

Il est intéressant de noter que cette malade n'a présenté aucun incident ni accident sous traitement, alors que la corticothérapie est poursuivie depuis plus de 26 mois à dose faible certes, et entrecoupée de cures de relance par l'A.C.T.H. Nous n'avons, dans ce cas, substitué la Triamcinolone à un autre corticoïde déjà bien supporté, que devant la nécessité de prolonger une corticothérapie déjà longue et par mesure de plus grande sécurité.

CHAPITRE VII

ACTION DE LA TRIAMCINOLONE DANS LA RECTO-COLITE HÉMORRAGIQUE

Nous ne pouvons guère commenter longuement l'unique cas de recto-colite hémorragique que nous avons soumis à la Triamcinolone.

Si on veut bien se reporter au résumé de l'observation 26, on constate qu'il s'agissait d'une troisième poussée de recto-colite hémorragique, de gravité moyenne, pratiquement pas infectée, apyrétique, avec conservation de l'état général. La guérison clinique fut obtenue en 10 jours avec une dose quotidienne de 24 mg.

Dès 1950 les anglo-saxons utilisèrent la corticothérapie avec des résultats éloquents, dans le traitement de cette affection ; d'importantes études ont montré l'intérêt de cette médication au cours des formes subaiguës sans manifestations générales associées, compte tenu des accidents toujours possibles à propos desquels l'école Française, avec RACHET et BUSSON, avait formulé les plus expresses réserves. Actuellement la corticothérapie reste très discutée.

Faut-il la réserver aux seules formes sévères avec signes généraux graves, surtout au cours de la première poussée (GIRARD) ?

Faut-il traiter même les formes les plus bénignes, estimant que les avantages l'emportent largement sur les risques : à savoir, diminution du nombre des selles et des signes généraux dans 75 p. 100 des cas, bien que la cortico-

thérapie n'entraîne pas d'amélioration locale ou ne prévienne pas les rechutes (BRETTE et GRANDMOTTET) ?

Pour certains auteurs, l'action est purement suspensive et la reprise des accidents est immédiate après cessation du médicament ; pour d'autres il existe, dans cette maladie, de nombreuses complications thérapeutiques, en particulier des perforations.

Chez notre malade, nous devons constater que :

Les deux premières poussées où il n'y eut pas de corticothérapie ont eu une durée de six mois, puisqu'en 1943 le début des troubles remontait à février, le diagnostic fut porté en avril et une amélioration seulement, notée en juillet. Cette première poussée s'est accompagnée d'un fort retentissement sur l'état général.

En 1953, le début des troubles remontait à janvier, la malade fut hospitalisée en mai, et en juin, la rectoscopie montrait encore des lésions de recto-colite en poussée.

La troisième poussée remontait à 20 jours environ quand le traitement fut institué, et la guérison « clinique » en fut obtenue en 10 jours.

La Triamcinolone a donc très probablement écourté l'évolution. Nous n'avons constaté aucun accident sous traitement et pourtant il s'agissait d'une hypertendue chronique. L'arrêt de celui-ci n'a pas entraîné, à notre connaissance, de rechute avec un recul de plus de deux mois.

CHAPITRE VIII

ETUDE DE LA TOLERANCE DE LA TRIAMCINOLONE

Si la gastro-entérologie n'est pas, des diverses disciplines, celle qui a retiré le plus grand bénéfice des progrès successifs de la corticothérapie, par contre les accidents digestifs figurent parmi les complications majeures de cette dernière.

Expérimenter un nouveau corticoïde, dans ce domaine si particulier, oblige donc à envisager à côté des résultats thérapeutiques, la possibilité et la fréquence des incidents et accidents qu'il entraîne.

C'est sous cet angle que nous allons reprendre l'étude de nos vingt-six observations dont nous avons donné plus haut la répartition nosographique, pour essayer d'y apprécier la tolérance de la Triamcinolone. Il est bien évident que dans cette appréciation, il ne faut pas seulement tenir compte de l'individualité du médicament mais encore d'autres facteurs : le terrain qui est différent dans la cirrhose et dans l'hépatite virale, la durée du traitement particulièrement longue chez les cirrhotiques.

A) Les accidents digestifs de la corticothérapie

Ils sont bien connus, il s'agit surtout d'accidents gastro-duodénaux et plus rarement d'altération d'autres parties du tube digestif.

1° LES ACCIDENTS GASTRO-DUODÉNAUX frappent surtout les ulcéreux et les sujets prédisposés. Ils compliquent essentiellement les cures prolongées (plus d'un mois) et fortes. Ils sont notés dans 10 à 25 p. 100 des cas (10 p. 100 pour BOLAND, 19 p. 100 pour GEDDA et MORITZ, 24 p. 100 pour BUNIM).

Anatomiquement ce sont soit des ulcères gastro-duodénaux typiques, soit des érosions multiples superficielles hémorragiques et parfois perforantes, caractérisées histologiquement par la discrétion de la réaction inflammatoire.

Cliniquement, ils peuvent être latents, et décelés uniquement par la radiographie, et le fort pourcentage rapporté par BUNIM peut s'expliquer par la pratique systématique de clichés gastro-duodénaux chez ses malades. Ils se traduisent souvent, soit par des troubles dyspeptiques à type de pesanteurs ou de brûlures, soit par un syndrome ulcéreux typique, soit par une hémorragie digestive souvent impressionnante mais rarement mortelle, soit par une perforation franche mais plus souvent discrète, latente, méconnue et de ce fait fréquemment mortelle.

Radiologiquement, il existe une niche en cas d'ulcère, mais les films sont normaux en cas de gastrite ou d'érosions multiples. Aussi la négativité de cet examen ne permet pas d'éliminer la possibilité ultérieure d'hémorragie ou de perforation.

La pathogénie de ces accidents est discutée ; pour les uns ils sont dus à l'hypersécrétion acido-peptique provoquée par la corticothérapie, pour les autres ils sont dus à l'action trophique du médicament sur la paroi digestive.

2° LES AUTRES ACCIDENTS DIGESTIFS sont beaucoup plus rares et représentés essentiellement par des perforations, conséquence d'ulcérations de la paroi de l'intestin grêle, du côlon ou de la vésicule. Ces cas exceptionnels s'observent surtout chez des porteurs d'altérations du tractus digestif.

3° CHEZ NOS MALADES : nous avons fréquemment constaté l'existence de douleurs gastriques ou de brûlures :

nous ne pouvons donner de statistiques car la Triamcinolone fut presque systématiquement associée à des protecteurs de la muqueuse, mais elles ne furent jamais intenses ni rebelles au point de nécessiter l'arrêt du traitement.

Nous n'avons constaté aucun accident digestif majeur.

a) *Aucune révélation, ni réveil d'ulcère gastro-duodéal*, bien que plusieurs de nos malades aient présenté un passé ulcéreux ou des images radiologiques douteuses. Nous avons soumis la plupart de nos cas « cliniques » à des examens radiographiques gastro-duodénaux avant ou au cours du traitement, à l'exception de 5 cas d'hépatites virales et de notre recto-colite hémorragique. Ainsi :

OBS. 5. — Lef., Lucien, 61 ans ; cirrhose éthylique.

Présente à la radio un antre allongé avec ouverture de l'angle et petite raideur. Ce malade a reçu 2.050 mg de Triamcinolone à la dose de 24 mg pro die ; aucun accident.

OBS. 6. — Ber...Anselme, 55 ans ; cirrhose éthylique.

A présenté un ulcère duodéal en 1943, traité médicalement. Plusieurs séries de radios digestives de contrôle depuis cette date. Pas de lésions gastro-duodénales sur les clichés pris avant traitement. A reçu 1.500 mg de Triamcinolone environ. Aucun accident, quelques gastralgies.

OBS. 14. — Bri... Maurice, 66 ans ; cirrhose méta-ictérique.

Ulcus de la petite courbure traité médicalement en 1958. Gastrectomie type Finsterer en octobre 1959. Indication formelle de corticothérapie posée sur l'examen histologique d'une ponction biopsie du foie. Mis à la Triamcinolone, 24 mg quotidiens depuis le 1^{er} mars 1960. Toujours sous traitement, aucun accident jusqu'à ce jour.

OBS.19. — Gour... Ali, 30 ans ; hépatite virale ictérique.

Epigastalgies depuis 2 à 3 ans sans rythme ni périodicité. Radio gastro-duodénale normale. A reçu 378 mg de Triamcinolone. Aucun accident, persistance des douleurs sous traitement.

Il serait cependant inexact d'affirmer que la Triamcinolone met d'une manière absolue les malades à l'abri d'accidents ulcéreux. En effet SHELLEY et collaborateurs relèvent deux réactivations d'ulcère duodénal ancien, BROWN et HASERICK rapportent trois observations d'ulcères aigus après traitement par la Triamcinolone. Toutefois, il semble, que comparativement à la delta cortisone, qui au cours de traitements à long terme serait susceptible de provoquer des complications ulcéreuses dans 6 à 16 p. 100 des cas, la Triamcinolone offre à ce point de vue un certain avantage.

b) *Aucun accident hémorragique grave* malgré l'existence d'hémorragies digestives antérieures au traitement dans 4 cas :

Obs. 4. — Lan... Jeanne, 36 ans ; cirrhose éthylique.

Melæna important 4 jours avant la mise en route du traitement. Pas de reprise hémorragique sous Triamcinolone jusqu'à l'exitus dans le coma hépatique ; a reçu une dose totale de 1.344 mg.

Obs. 12. — Bin... Alfred, 49 ans ; Cirrhose éthylique.

Abondante hématomèse révélatrice. Début du traitement par la Triamcinolone 16 jours après cette hémorragie. Aucun accident. Sorti en bon état après avoir reçu 852 mg de Triamcinolone.

Obs. 13. — Pru... Henriette, 60 ans ; cirrhose méta-ictérique.

Hématémèse et melæna en 1956 au cours de l'ictère initial. Aucun phénomène hémorragique sous un traitement qui a comporté la dose totale de 3.204 mg de Triamcinolone.

Obs. 18. — Le St... Marie-Louise, 50 ans ; Hémochromatose.

Hémorragie rectale en novembre 1959, sans lésion retrouvée du tractus digestif. Aucun accident hémorragique sous Triamcinolone dont elle a reçu 912 mg.

Malgré un taux de prothrombine bas, dans 6 cas :

OBS. 3. — Coq... Georges, 62 ans ; cirrhose éthylique.

Taux de prothrombine 14 p. 100. Exitus dans le coma hépatique après 15 jours de traitement.

OBS. 4. — Lan... Jeanne, 36 ans ; cirrhose éthylique.

Prothrombine à 21 p. 100.

OBS. 8. — Sch... Simone, 40 ans ; cirrhose éthylique.

Taux de prothrombine à 46 p. 100 (évolution favorable sous Triamcinolone dont elle a reçu 1.496 mg.

OBS. 10. — Tab... Gaston, 55 ans ; cirrhose éthylique.

Taux de prothrombine descendant à 10 p. 100 pendant le traitement et coïncidant avec une aggravation de l'insuffisance hépatique : pas de phénomène hémorragique.

OBS. 21 . — Gar... Louis, 30 ans ; hépatite virale ictérique.

Taux de prothrombine à 35 p. 100. Recevra 644 mg de Triamcinolone.

OBS. 22. — Ist... Maurice, 24 ans, hépatite virale ictérique.

Taux de prothrombine inférieur à 10 p. 100. Recevra 365 mg de Triamcinolone.

Nous avons évidemment jugé indispensable d'adjoindre chez ces malades la vitamine K₁ à la corticothérapie.

Malgré l'existence de varices œsophagiennes dans 5 cas.

OBS. 5. — Lef... Lucien, cirrhose éthylique.

Varices du bas œsophage à l'examen radiologique.

OBS. 6. — Ber... Anselme, cirrhose éthylique.

Varices œsophagiennes et hernie hiatale.

OBS. 7. — Cha... Marcel, cirrhose éthylique.

Varices de la partie moyenne de l'œsophage.

OBS. 8. — Sch... Simone, cirrhose éthylique

Varices œsophagiennes.

OBS. 11. — Gou... Henriette, cirrhose éthylique.

La vérification anatomique a révélé la présence de varices œsophagiennes passées inaperçues à l'examen radiologique.

Un seul de nos malades (obs. 16) a présenté sous traitement des épistaxis à répétition. Ces épistaxis faisaient partie d'un syndrome hémorragique noté à l'entrée du malade, comportant en plus des gingivorragies et des rectorragies qui elles, ne se sont pas renouvelées. Tous nos malades ont été suivis par des numérations et formules sanguines régulières, et nous n'avons pas constaté d'anémie, qui aurait pu déceler une hémorragie microscopique.

Si les accidents hémorragiques (en particulier hématé-mèse) ont paru, à certains auteurs, plus fréquents chez les cirrhotiques soumis à la corticothérapie (BocQUIEN), le fait ne ressort pas de notre expérience personnelle puisque, sur 26 malades traités par la Triamcinolone, et dont 13 présentaient des antécédents hémorragiques, un taux de prothrombine bas ou des varices œsophagiennes, nous n'avons constaté aucun accident hémorragique, sauf un cas d'épistaxis.

c) *Aucun phénomène perforatif.* Ceux-ci sont rares pour la majorité des auteurs et paraissent plus fréquents au cours de la recto-colite hémorragique. VIGNON en signale un cas chez une malade présentant une diverticulose colique.

Nous ne reviendrons pas sur notre cas de recto-colite hémorragique (observation 26) où nous n'avons eu aucun accident sous traitement.

Mais nous attirerons simplement l'attention sur :

OBS. 17. — Mar... André, 60 ans ; ascite, malade qui présente une diverticulose colique et qui ne fit pas d'accidents sous Triamcinolone.

Il est intéressant de souligner cette absence d'accident digestif majeur chez nos 26 malades traités par la Triamcinolone, en regard du terrain particulièrement défavorable que présentaient nos 14 cirrhotiques. Cela ne veut évidemment pas dire que la Triamcinolone écarte absolument le risque d'accidents digestifs, mais il y a là, à notre avis, un préjugé favorable qui peut justifier l'emploi de ce corticostéroïde en pathologie digestive.

Nos constatations, sur une courte série de 26 cas, confirment pleinement celles de GOYFFON [17] qui a traité depuis 2 ans plus de 200 malades par la Triamcinolone sans noter d'hémorragies, ni d'ulcères, ni de perforations digestives.

B) Les accidents infectieux

La corticothérapie prolongée peut favoriser l'éclosion d'une infection ancienne ou récemment acquise, au premier chef la tuberculose, beaucoup plus rarement une infection à pyogène ou une virose.

Nous avons considéré la tuberculose comme une contre-indication à la corticothérapie, cependant nous avons été amenés à traiter 4 malades qui avaient des antécédents tuberculeux.

OBS. 4. — Lan... Jeanne, 36 ans, cirrhose éthylique.

Avait fait une tuberculose pulmonaire du sommet droit en 1957, traitée et considérée comme stabilisée en 1958. Plusieurs clichés de contrôle ont été pratiqués au cours du traitement par la Triamcinolone qui a duré un mois et demi. Aucune modification du parenchyme pulmonaire dont l'intégralité a fait juger inutile un traitement anti-tuberculeux de couverture.

OBS. 6. — Ber... Anselme, 55 ans ; cirrhose éthylique.

Cul de sac gauche comblé, séquelle d'une pleurésie inconnue du malade. Pas de modification sous traitement.

OBS. 13. — Pru... Henriette, 60 ans ; cirrhose méta-ictérique.

Nodules apicaux gauches axillaires et sous-claviculaires droits présentant tous les caractères de séquelles. Nombreux clichés pulmonaires de contrôle, aucune modification sous traitement. Cette malade a reçu 3.204 mg de Triamcinolone.

OBS. 17. — Mar... André, 60 ans ; ascite tuberculeuse.

Ce malade est particulièrement intéressant car il présente depuis 1957 une ascite à répétition dont l'étiologie est restée imprécisée. L'existence d'une hépatomégalie a fait envisager le diagnostic de cirrhose qu'ont confirmé la ponction d'ascite montrant une formule inflammatoire et la ponction biopsie du foie. La nature tuberculeuse de cette ascite n'a pu être établie formellement par manque de preuves bactériologiques mais s'est trouvée fortement établie par la découverte d'un syndrome de Kœnig et d'un processus de péritonite chronique agglomérant les anses grêles dans l'hypocondre gauche. Pendant l'enquête étiologique le malade a été soumis à la Triamcinolone sans traitement anti-tuberculeux protecteur et l'on n'a pas assisté à une reprise évolutive de la maladie.

Chez nos 26 malades, nous n'avons constaté aucun réveil d'infection latente, en particulier de tuberculose. Il ne nous semble pas possible d'invoquer l'action de la Triamcinolone dans les poussées thermiques accompagnées de diarrhée que nous avons plusieurs fois observées chez nos cirrhotiques. Celles-ci nous ont paru avoir un point de départ intestinal et coïncider avec une aggravation de l'insuffisance hépatique. Aucune infection intercurrente n'est venue compliquer le tableau clinique de nos malades hospitalisés et traités par la Triamcinolone.

C) Incidents d'hypercorticisme

VIGNON classe ces incidents de la corticothérapie en 3 degrés :

« L'obésité et les œdèmes sont dus aux perturbations de l'équilibre hydro-électrolytique et du métabolisme des graisses. Ils se manifestent par :

— soit une reprise de poids qui atteint souvent plusieurs kilos et un faciès lunaire ;

— soit une obésité cushingoïde avec obésité facio-tronculaire, hypertrichose, acné, vergetures, ecchymoses et érythrose faciale ;

— soit des œdèmes qui frappent simplement les membres inférieurs ou qui, exceptionnellement, se manifestent par de l'anasarque ou un œdème aigu du poumon. »

Comme le signalent la majorité des auteurs, ces incidents sont en général peu gênants et ne se voient que dans les traitements prolongés, et de fait nous n'en avons pas observé dans nos cas d'hépatite virale.

Parmi nos autres malades, nous avons constaté 6 fois un faciès lunaire modéré avec gain pondéral de 1 à 2 kg. Mais nous n'avons pas constaté d'obésité avec syndrome de Cushing. Un seul de nos malades (obs. 10) a développé une anasarque sous Triamcinolone alors que celle-ci était donnée à la dose de 24 mg et sans régime désodé, mais nous n'avons jamais constaté d'œdèmes viscéraux.

Ces observations coïncident avec celles de nombreux auteurs [36] pour lesquels, au cours de la corticothérapie, l'embonpoint et le faciès lunaire sont courants et à peu près inéluctables lorsque le traitement dépasse plusieurs mois, mais exceptionnels dans les traitements de courte durée : le syndrome de Cushing, de même que les œdèmes périphériques et viscéraux sont exceptionnels.

D) Accidents vasculaires

Tous nos malades ont fait l'objet d'une surveillance régulière de la tension artérielle. Nous n'avons jamais constaté de poussée hypertensive sous traitement bien que deux de nos malades fussent des hypertendus connus :

OBS. 13.

Cette malade hypertendue chronique dont la tension est stabilisée à 17/9 n'a pas présenté sous Triamcinolone de hausse tensionnelle bien que l'on n'ait pas associé d'hypotenseur. Cette malade a reçu une dose très importante de ce corticoïde.

OBS. 26.

Cette hypertendue de longue date a fait des poussées tensionnelles jusqu'à 25 de maxima. Avant traitement la tension artérielle est à 20/11 sous traitement et repos au lit, la tension artérielle s'est stabilisée à 14/10.

GOYFFON [17] signale d'ailleurs avoir observé deux cas d'hypotension paradoxale au cours de traitement par la Triamcinolone.

Nous n'avons observé aucun accident thrombo-embolique ni purpurique sous Triamcinolone. Nous devons simplement noter la survenue d'une poussée hémorroïdaire bénigne et légère chez un de nos malades (observation 21).

E) Action sur le métabolisme glucidique

Le retentissement sur le mécanisme glycorégulateur d'une corticothérapie est une conséquence directe de l'action anti-inflammatoire.

Sous Triamcinolone nous avons constaté :

A. — *Deux cas de glycosurie simple sans hyperglycémie.*

OBS. 8. — Sch... Simone, cirrhose éthylique.

Au cours d'une première hospitalisation, la malade reçoit 24 mg quotidiens de Triamcinolone sans incident. Le corticoïde est repris au cours d'une seconde hospitalisation et l'on découvre après 1.300 mg de Triamcinolone une glycosurie sans hyperglycémie (0,95 g p. 1.000), alors que la galactosurie est à 23 g par 24 heures. L'arrêt du médicament entraîne la disparition de la glycosurie et on ne le reprend pas par précaution, l'état de santé ne le nécessitant pas.

OBS. 22. — Istr... Maurice, hépatite virale ictérique.

Après 300 mg de Triamcinolone, on trouve une galactosurie importante (6,40 g par 24 heures) et une légère glycosurie. La présence de corps réducteurs avait déjà été notée avant traitement. La réduction de moitié des doses de Triamcinolone entraîne la disparition de la glycosurie.

B. — *Quatre cas de glycosurie avec hyperglycémie.*

OBS. 9. — Gou... Henriette, cirrhose éthylique.

Après 720 mg de Triamcinolone découverte d'une glycosurie avec hyperglycémie à 3,40 g p. 1.000. On décide de poursuivre la corticothérapie en associant l'insuline ordinaire à la dose de 20 U.I. La glycosurie se réduit, la glycémie revient à la normale (0,90 g p. 1.000), puis remonte à 2 g. En même temps la diurèse chute et l'insuffisance hépatique s'aggrave pour aboutir au décès.

OBS. 13. — Pru... Henriette, cirrhose méta-ictérique.

Au cours d'une première hospitalisation la malade reçoit 1.424 g de Triamcinolone sans incident. Au cours d'une seconde hospitalisation, après 1.000 mg de Triamcinolone environ, découverte d'une glycosurie avec hyperglycémie à 2,34 g p. 1.000 ; et acétonurie. L'arrêt de la corticothérapie, le régime diabétique et l'insuline pendant deux jours entraînent la disparition de la glycosurie et le retour à la normale de la glycémie. Parallèlement, la diurèse chute et le poids augmente. La reprise de la Triamcinolone au bout de

10 jours entraîne la réapparition d'une glycosurie intermittente et on arrête définitivement la corticothérapie par prudence.

OBS. 17. — Mar... André, ascite tuberculeuse.

Au bout de 18 jours de traitement, pour 32 mg quotidiens de Triamcinolone, découverte d'une galactosurie à 55 g par 24 heures, d'une glycosurie et d'une hyperglycémie à 1.45 g. Il n'y avait ni glycosurie, ni hyperglycémie à l'entrée dans le service, mais on retrouve, en 1955, l'existence d'une glycosurie réduite par le seul régime. L'arrêt de la corticothérapie entraîne une disparition de la glycosurie et un retour à la normale de la glycémie.

OBS. 18. — Le St... Marie-Louise, hémachromatose.

Au bout de 20 jours de traitement par la Triamcinolone, découverte d'une glycosurie modérée avec glycémie à 1.20 g p. 1.000. On diminue la dose initiale de moitié, mais il persiste une glycosurie intermittente sans acétonurie. L'arrêt de la Triamcinolone entraîne la disparition de la glycosurie en 3 à 4 jours. Chez cette malade où il n'y avait pas de troubles diabétiques patents, mais une réponse anormalement longue et élevée à l'hyperglycémie provoquée, la Triamcinolone a révélé un diabète latent qui fait partie du tableau de la maladie. Il s'agit d'ailleurs là d'une contre-indication à la corticothérapie pour la majorité des auteurs.

La fréquence des troubles du métabolisme glucidique sous corticothérapie est diversement appréciée par les auteurs. BICKEL [6], comme la plupart, distingue d'une part le diabète stéroïde et d'autre part la glycosurie simple, fréquente chez les malades traités pendant longtemps, et signale le rôle révélateur d'un diabète latent.

Dans nos cas, la glycosurie et l'hyperglycémie ont toujours régressé à l'arrêt du traitement. Dans un cas (obs. 22) nous n'avons même été amenés qu'à diminuer la dose quotidienne du médicament. Une fois (obs. 9) nous avons voulu continuer la corticothérapie en y associant l'insuline. Cette méthode ne nous a pas donné satisfaction. Dans un autre cas (obs. 13) l'insuline n'a été administrée que trop

peu de temps pour qu'on puisse lui imputer la guérison du diabète stéroïde. Comme les autres stéroïdes, et selon BICKEL, la Triamcinolone agirait sur le métabolisme hydrocarboné par une action complexe :

- 1° Par augmentation de la néo-glycogénèse et enrichissement du foie en glycogène.
- 2° Par effet anti-insulinique direct en bloquant l'action périphérique de l'hormone.
- 3° Peut-être par potentialisation d'un facteur anti-insuline préexistant.

Pour certains auteurs, le risque diabétique semble négligeable dans l'état actuel de la corticothérapie et pour d'autres (VIGNON) et (GADAUD) le diabète connu ne contre-indique pas formellement la corticothérapie, mais l'application de celle-ci nécessite l'augmentation des doses d'insuline.

Nous pensons que la Triamcinolone ne doit être employée qu'avec prudence chez les malades présentant un état diabétique connu ou des antécédents de glycosurie même passagers, qu'il y a intérêt, d'autre part, dès que l'on atteint une dose totale de l'ordre de 500 à 600 mg, à surveiller quotidiennement la glycosurie pour déceler rapidement la moindre anomalie et adapter la posologie en conséquence, voire à suspendre le traitement si les troubles glycorégulateurs persistent.

F) Action sur le métabolisme lipidique

Nous avons certes, constaté dans le cadre de nos améliorations biologiques, un retour à la normale du taux de cholestérol et de son rapport d'estérification initialement bas. Plusieurs auteurs, ont noté une élévation du cholestérol sanguin sous corticothérapie. Avec la Triamcinolone, nous avons noté une augmentation de la cholestérolémie avec conservation du rapport d'estérification dans les 3

observations 4, 21, 22 et une augmentation du taux des lipides totaux dans les observations 4 et 21. Mais on connaît les perturbations possibles du métabolisme lipidique au cours des cirrhoses et la responsabilité du médicament ne doit être envisagée qu'avec réserve.

G) Action sur le psychisme

L'état d'euphorie habituel avec les corticoïdes classiques est beaucoup moins accentué sous Triamcinolone ; par ailleurs, chez quelques malades, une certaine insomnie nous a conduit à associer les barbituriques, mais nous n'avons constaté aucun incident psychique sous traitement ; qui plus est, nous avons employé la Triamcinolone chez un malade qui présentait des troubles psychiques sans que ceux-ci soient majorés.

Obs. 20. — Leq... Marcel, hépatite virale ictérogène.

Ictère, entré au 15^e jour. Caractère taciturne avec logorrhée, mais propos un peu incohérents. On a pu mettre en évidence chez ce malade l'existence d'un syndrome de Cottard avec négation d'organe et impression de rapt de la personnalité. Pas d'excitation psychique particulière. Aucune modification sous traitement.

H) Parmi les autres complications de la corticothérapie

Nous n'avons pas noté d'épuisement surrénal bien que nous n'ayons pas employé de cure de relance par l'A.C. T.H. Nous avons toujours procédé par doses dégressives longtemps poursuivies, quand nous avons désiré interrompre le traitement. Dans les cas où nous avons dû le faire rapidement comme dans nos diabètes stéroïdes, nous n'avons observé aucun phénomène d'inertie surrénalienne.

Nous n'avons pas non plus constaté d'ostéoporose.

1) Parmi les incidents plus spécifiques de la Triamcinolone

Nous n'avons pas été frappés par la fréquence de la céphalée, comme le signalent certains auteurs.

Nous n'avons pas constaté d'asthénie importante sous traitement et bien au contraire, celle de nos cas d'hépatite virale a nettement bénéficié de cette corticothérapie.

Parmi nos vingt-six malades nous n'avons observé ni fonte musculaire ni myopathie. On sait que de tels incidents ont été signalés avec les corticoïdes classiques et plus récemment par certains auteurs (WILLIAMS) avec la Triamcinolone.

En conclusion de ce chapitre, la tolérance de l'organisme pour la Triamcinolone se révèle des plus satisfaisante.

Si certains des incidents habituels de la corticothérapie peuvent se rencontrer lors de son utilisation, en revanche elle nous a paru posséder l'avantage d'exposer moins fréquemment que d'autres corticostéroïdes à certaines complications redoutables, en particulier digestives. C'est ce qui ressort notamment de plusieurs de nos observations ou, en dépit de certains antécédents ou prédispositions défavorables, le traitement n'a donné lieu à aucun accident.

*
* *

Au terme de cette étude et pour répondre aux deux questions que nous nous étions posées au seuil de nos essais cliniques il ressort que :

1° La Triamcinolone répond aux mêmes indications que ses devanciers en gastro-entérologie.

Elle ne nous a pas paru cependant offrir de meilleures possibilités dans les cirrhoses hydropigènes auxquelles nous l'avons appliquée, sans aucune sélection préalable de nos cas. Mais on sait combien l'action réelle de la corticothérapie est diversement appréciée dans cette indication d'un intérêt assez relatif, puisque dans les meil-

leures éventualités, le pronostic éloigné n'en reste pas moins décevant.

En revanche, l'heureuse influence de la Triamcinolone sur le cours de nos hépatites virales est encourageante et justifie pour nous, sa plus large utilisation dans une affection dont la réputation de bénignité est encore trop souvent démentie par une évolution aussi fâcheuse qu'imprévisible.

2° Quelle que soit l'indication envisagée, l'avantage essentiel de la Triamcinolone réside sans aucun doute dans sa tolérance particulièrement satisfaisante qui permet de poser, avec moins de réticences, l'indication d'un traitement corticostéroïde dans un domaine aussi périlleux, à cet égard, que celui de la pathologie digestive. Ainsi, pourra-t-on espérer y faire œuvre utile, tout en prenant le minimum de risque.

CONCLUSIONS

Nous avons traité 26 malades ressortissant du domaine de la gastro-entérologie dans le service du Docteur Guy ALBOT à l'Hôtel-Dieu.

SUR 12 CAS DE CIRRHOSE ÉTHYLIQUE :

Nous avons constaté dans 6 cas une amélioration de l'état général, une reprise de l'appétit, une augmentation de la diurèse, mais cette diurèse s'est révélée surtout hydrique, car dans aucun de nos cas nous n'avons eu de bilan sodé négatif. Dans 4 cas, devant la persistance des œdèmes, nous avons associé un diurétique mercuriel ou sulfamidé en cures brèves ou discontinues. Nous avons ainsi obtenu la mobilisation de l'œdème, la Triamcinolone continuée seule, assurant une diurèse souvent plus élevée qu'initialement et suffisante pour obtenir l'assèchement des œdèmes résiduels. Effet de « mordantage » déjà signalé par d'autres auteurs.

Sur ces 6 malades, 5 sont encore en vie, mais la stabilisation est trop récente pour que l'on puisse porter un pronostic. L'un d'eux vient d'être réhospitalisé en coma hépatique sans que l'œdème et l'ascite ne se soient renouvelés.

Nous n'avons obtenu aucun résultat dans 4 cas où la Triamcinolone a été donnée pré-mortem ; ni dans 2 autres cas, où la Triamcinolone n'a pu empêcher l'évolution mortelle.

La dose quotidienne de Triamcinolone à préconiser ne nous paraît pas devoir dépasser 24 mg, et elle doit être poursuivie jusqu'à l'assèchement des œdèmes, puis être

diminuée par paliers de 4 mg par semaine, sans qu'il y ait intérêt à prolonger la prise du médicament à dose faible. Nous avons systématiquement associé le régime sans sel, le chlorure de potassium et des antibactériens intestinaux.

Cette trop courte série et le fait que la Triamcinolone n'a pas été employée seule, ne nous permettent pas d'appréciations statistiques sur l'effet du médicament dans les cirrhoses éthyliques. Nous tenons cependant à souligner l'excellente tolérance de la Triamcinolone chez ces malades particulièrement fragiles.

DANS 2 CAS DE CIRRHOSE MÉTA-ICTÉRIQUE :

Nous avons obtenu chez une malade en poussée œdémato-ascitique récidivante, une action diurétique spectaculaire avec fonte progressive et régulière des œdèmes, jusqu'à la disparition complète. A l'occasion d'une rechute, la reprise du traitement a été moins démonstrative.

Dans l'autre cas, le diagnostic a été fait au stade pré-ascitique au cours d'un ictère à rechute, et par ponction biopsie du foie. La Triamcinolone a entraîné un déjaunissement rapide, mais un nouveau bilan histologique n'a pas encore été pratiqué chez ce malade toujours en traitement.

Cette forme particulière de cirrhose nous paraît être une des meilleures indications de la Triamcinolone.

Dans ces 14 cas de cirrhose, la Triamcinolone, comme les autres corticoïdes, n'a pas entraîné d'amélioration des épreuves biologiques perturbées.

DANS LES HÉPATITES VIRALES ICTÉRIÈNES :

Sur les 6 cas que nous avons soumis à la Triamcinolone, nous avons constaté :

— un déjaunissement particulièrement rapide ;

— une amélioration très nette de l'état général avec, en particulier une action très favorable sur l'asthénie.

— un retour à la normale des épreuves biologiques initialement perturbées.

Nous avons employé une dose initiale de 24 mg pro die, et poursuivi le traitement jusqu'à la guérison biologique, à doses dégressives suivant les résultats des bilans successifs.

La comparaison avec les cas d'ictère par hépatite non soumis aux corticoïdes nous permet de conclure à une évolution écourtée sous Triamcinolone.

DANS UN CAS DE RECTO-COLITE HÉMORRAGIQUE :

Nous avons obtenu en 10 jours une normalisation des selles avec disparition des glaires et du sang. Il est difficile de conclure dans une telle affection où la guérison spontanée est possible, mais la Triamcinolone nous a paru pour le moins la favoriser.

Les 4 cas qui complètent cette expérimentation clinique furent des erreurs diagnostiques, donc de mauvaises indications du traitement corticoïde. La Triamcinolone y fut parfaitement tolérée.

L'étude de ces 26 cas nous permet de conclure à la tolérance tout à fait satisfaisante de la Triamcinolone, puisque nous n'avons constaté que des incidents mineurs (brûlures gastriques nécessitant l'adjonction systématique de protecteurs de la muqueuse), faciès lunaire d'aspect cushingoïde, sans aucune action hypertensive, bien qu'une de nos malades fut une hypertendue chronique ; aucun accident hémorragique bien que plusieurs de nos malades aient présenté antérieurement des hématomésés ou du melaena, un taux de prothrombine bas, ou des varices œsophagiennes ; aucune révélation ni réveil d'ulcère gastro-duodéal, bien que plusieurs de nos malades eussent un passé ulcéreux, ou des images radiologiques douteu-

ses ; aucun réveil de lésions tuberculeuses, bien que nous ayons employé la Triamcinolone chez des malades présentant des séquelles radiologiques qui sont restées immuables.

L'action sur les métabolismes protidiques et lipidiques nous a paru à peu près nulle. Dans 3 cas, nous avons noté une élévation du cholestérol total avec conservation du rapport d'estérification et une élévation des lipides totaux dans 2 cas.

Quant au métabolisme glucidique, nous avons enregistré 4 cas de diabète stéroïde. Ils ont tous pu être réduits : par l'arrêt simple du traitement dans 3 cas, et l'adjonction d'insuline dans 1 cas où la Triamcinolone a dû être continuée.

Dans le domaine de la gastro-entérologie, où les indications d'un traitement corticoïde sont si limitées et discutées, la Triamcinolone nous a paru posséder un effet anti-inflammatoire identique à celui des corticoïdes usuels.

Mais surtout, confirmant les constatations des auteurs qui l'ont employée dans d'autres domaines plus démonstratifs, elle nous a paru donner une sécurité accrue sur le plan de la tolérance.

Cela nous paraît suffisant pour conclure que son emploi est justifié en gastro-entérologie quand l'indication d'un traitement corticoïde y est posée et quand on veut agir avec le maximum de chance de ne pas nuire.

Vu, le Doyen :

L. BINET

Vu, le Président :

Ch. DEBRAY

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur :

J. SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

- [1] ALBOT G., SCHLUMBERGER C.-S., FAYE, RUFFINO et Mlle RAMBAULT. — Gros foie des alcooliques, *Arch. Mal. App. Digestif*, tome 45, n°6, juin 56, p. 585-611.
- [2] ALBOT G., NEZELOG C., SCHLUMBERGER C.-S. et LUNEL J. — Cholostase intra-hépatique chronique. *Arch. Mal. App. Digestif*, tome 46, n° 9^{bis}, sept. 57, p. 177-227.
- [3a] ALBOT G. et DELAVIÈRE. — Ponction biopsie du foie dans le diagnostic des cholostases mineures. *R.M.F.* mars 59, p. 121-31.
- [3b] ALBOT G. — Elapes histo-biologiques des hépatites alcooliques depuis le foie normal jusqu'à la cirrhose. *Revue médicale française*, fév. 1957., p. 74.
- [3c] ALBOT G. et SCHLUMBERGER C.S. — Technique du red colloïdal test au rouge cérol. *La Presse médicale*, nov. 55, p. 1.518.
- [3d] ALBOT G., DUPUY R., SCHLUMBERGER C.-S. et NEZELOF Ch. — L'instantané hépatique dans les différentes circonstances de la pratique hépatologique. *Semaine des Hôpitaux*, n° 46, juin 50.
- [4] BESANÇON L.-J. et Collaborateurs. — Pronostic des cirrhoses alcooliques ascitiques. *S.H.P.*, 59, p. 200-208.
- [5] BRETTE et GRANDMOTTET. — Corticothérapie dans les affections du tube digestif et des glandes annexes. *J. de Méd. de Lyon*, 59, n° 949, p.635-41.
- [6] BICKEL (Genève). — Nouveaux corticoïdes et applications en médecine interne. *Antibiotica et chimiotherapiæ*, vol. 6-59, p. 398-403, p. 408.
- [7] CACHIN M. — Ascites cirrhotiques et leur traitement. *La Presse médicale*, n° 46-59, p. 1705-06.
- [8] CANET L. et collaborateurs. — Etude préliminaire de la Triamcinolone. *Gaz. des Hôpit.*, février 60, p. 207-214.

- [9] CANET L. et collaborateurs. — Valeur d'avertissement de quelques signes peu connus au cours du traitement cortisonique à long terme. *Conc. Méd.*, 59, n° 28, p. 3269-74.
- [10] CATTAU et VÉSIN. — Bases physiopathologiques et cliniques du traitement des syndromes œdémateux par la delta cortisone. *S.H.P.*, 56, p. 712-19.
- [11] COIRAULT et GOYFFON. — Considérations cliniques et biologiques concernant de nouveaux corticoïdes de synthèse. *Echos de Médecine*, 59, n° 11.
- [12] CORNET. — Indications de corticothérapie dans les affections digestives. *Assises Nat. de Méd.*, n° 6, déc. 59, p. 349-52.
- [13] DANIELLO F. — Comportement comparé du filtrat glomérulaire sous prédnisone et sous Triamcinolone. *Riforma Medica*, 59.
- [14] DE GENNES et collaborateurs. — Alpha cortisone dans le traitement des cirrhoses ascitiques. *Presse Méd.*, 57-65, n° 31, p. 709-19.
- [15] DI RAMONDO et FORSHAM. — Principes pharmacophysiologiques de l'emploi des corticoïdes. *Métabolisme clinique et expérimental*, 58-71, p.18.
- [16] GIRARD. — Alpha cortisone et maladies du tube digestif. *Revue Lyonnaise de Médéc.*, Tome VII, n° 12, juin 58, p. 749.
- [17] GOYFFON MAX. — Contribution à l'étude de 3 nouveaux corticoïdes de synthèse. Thèse Lyon, 1959, p. 29-47.
- [18] KENDALL P.-H. et HART M.-F. — Réactions secondaires à la Triamcinolone. *British Medical Journal*, 59, 5123, p. 682-85.
- [19] Mc GAVACK T.-H. et collaborateurs. — Constatations cliniques avec la Triamcinolone en gériatologie. *The American Journal of the Medical Sciences*, 58, vol. 236, p. 720.
- [20] OLMER J. et CASANOVA P. — Corticothérapie en hépatologie. *Assises Nat. de Médecine*, n° 6, déc. 59, p. 353-56.
- [21] ORLANDINI et collaborateurs. — Emploi thérapeutique de la Triamcinolone dans l'hépatite à virus. *Minerva Medica*, 59, 5053, p. 2182-84.
- [22] PAGE R.-G. et LOVENDER. — Preliminary report on the effect of Triamcinolone in œdematous patients. Abstracts of the 31st Scientific session circulatory 58.

- [23] PERRINE et collaborateurs. — Adrenal corticoïd activities of 9 alpha fluoro 11 B 16 alpha 17 alpha tetra hydroxy 1-4 pregnadien 3 20 Dione. *Endocrinology*, 64-59, p. 437-47.
- [24] ROMANI J.-D. — Diurétique et mode d'action et effets métaboliques. *Prog. Médic.*, 59, n° 22, p. 403-15.
- [25] SCHIMMEL H. — Etat actuel des travaux concernant la Triamcinolone. *Gaz. Médic. de France*, janv. 60, p. 215-25.
- [26] SOFFER L.-J. et collaborateurs. — Nouveaux analogues de l'hydrocortisone. *Métabolisme clinique et expér.*, 58, 7-4, p. 383-6.
- [27] STREETEN D.-H.-P. — Métabolisme hépatique des stéroïdes cortico-surrénaux et quelques applications cliniques. *Gastroenterology*, 59, 37-5, p. 643-56.
- [28] VACHON. — Place de la delta cortisone dans le traitement de la cirrhose alcoolique. *Rev. lyon. Médic.*, tome VII, n° 12, juin 58, p. 741.
- [29] VÉSIN P. — Traitement des œdèmes cirrhotiques par les stéroïdes. *Rev. Médico-chirurgicale des Mal. du foie*, année 58, n° 3, p. 137-42.
- [30] VÉSIN P. — Signification biologique de la rétention sodée dans les œdèmes. *S.H.P.*, 59 (28-1), p. 335.
- [31] VÉSIN P. — Action des cortisoniques sur le transport rénal de l'eau et du sel. *S.H.P.*, 59, n° 4, p. 324-27.
- [32] VÉSIN P. et CATTAN. — Indication des nouveaux diurétiques dans les œdèmes cirrhotiques. *Rev. du praticien*, mars 60, tome X, n° 8, p. 817-22.
- [33] WATRIN A.M. — 17 cas de cirrhoses alcooliques du foie traitées par la métacortandracine. Thèse Paris, année 57.
- [34] WATSON C. — Current status of treatment of cirrhosis of the liver *J.A.M.A.*, feb. 58, p. 764-71.
- [35] WILLIAMS R.-S. — Trois observations de myopathies dues à la Triamcinolone. *The Lancet*, 59, 1-7075, p. 698-01.
- [36] WILLIAMS R.-S. — *Assises départementales sur la corticothérapie*, n° 5, septembre 59, p. 309-14.

TABLE DES MATIÈRES

Introduction	1
CHAPITRE PREMIER	
Rappel de la structure chimique et des activités essentielles de la 9 alpha-fluoro 16 alpha-hydroxy delta 1 déhydro-hydrocortisone	3
A) Structure chimique essentielle	3
B) Propriétés biologiques	4
CHAPITRE II	
Répartition de nos observations	8
CHAPITRE III	
Procédés d'exploration para-clinique	9
A) Procédés biologiques	9
B) Procédés histologiques	12
CHAPITRE IV	
Résumé de nos observations	13
CHAPITRE V	
Action de la Triamcinolone dans les cirrhoses	49
A) Rappel de l'action de la corticothérapie dans les cirrhoses	49
B) Conduite du traitement. Classification de nos cas	53
C) Nos résultats	55
D) Considérations pronostiques sur l'ensemble de nos cirrhoses	60

CHAPITRE VI

Action de la Triamcinolone dans les hépatiques virales ictériques	63
A) Résultats	63
B) Application du traitement	70
C) Mode d'action de la corticothérapie.....	70
D) Tolérance de la Triamcinolone.....	71

CHAPITRE VII

Action de la Triamcinolone dans la recto-colite hémorragique	73
--	----

CHAPITRE VIII

Etude de la tolérance de la Triamcinolone.....	75
A) Les accidents digestifs de la corticothérapie ..	75
B) Les accidents infectieux	81
C) Incidents d'hypercorticisme	83
D) Accidents vasculaires	84
E) Action sur le métabolisme glucidique	84
F) Action sur le métabolisme lipidique	87
G) Action sur le psychisme	88
H) Parmi les autres complications de la corticothérapie ..	88
I) Parmi les incidents plus spécifiques de la Triamcinolone ..	89
Conclusions ..	91
Bibliographie	95

